Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. K. Betke

Untersuchungen über die Veränderungen des Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegels im Blut Frühgeborener während der ersten Lebenswochen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

URSULA CHRISTINA HÖNSCHER

aus Glatz

1965

8543

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. K. Betke

Untersuchungen über die Veränderungen des Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegels im Blut Frühgeborener während der ersten Lebenswochen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

URSULA CHRISTINA HÖNSCHER

aus Glatz

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. Marget
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Betke

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung Seite 1

II. Übersicht über die Literatur

A. Tyrosin

1. Tyrosinstoffwechsel im fötalen und neonatalen Organismus Seite 2

2. Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener Seite 6

3. Tyrosinose Seite 8

4. Toxizität des Tyrosins Seite 12

B. Phenylalanin und Tryptophan

1. Phenylalaninstoffwechsel im fötalen und neonatalen Organismus Seite 13

2. Tryptophanstoffwechsel im fötalen und neonatalen Organismus Seite 14

III. Methode

A. Untersuchungsbedingungen Seite 15

B. Prinzip der Methode Seite 16

C. Reagenzien Seite 16

D. Untersuchungsgang Seite 17

E. Vorversuche zu den Berechnungen Seite 18

F. Berechnungen Seite 24

1. Anteile der 3 Aminosäuren an der Gesamtextinktion Seite 24

2. Blutkonzentration Seite 28

IV. Ergebnisse

A. Blutkonzentration von Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan bei nüchternen Erwachsenen Seite 30

B. Blutkonzentration der 3 Aminosäuren bei Frühgeborenen und statistische Auswertung Seite 35

V. Diskussion Seite 62

VI. Zusammenfassung Seite 66

VII. Literaturverzeichnis Seite 67

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547608_0024

I. Einleitung

Die Neugeborenenzeit ist durch Adaptationsvorgänge gekennzeichnet. Bekannt und genau untersucht sind diese Vorgänge bei der Atmung, der Kreislauf- und Temperaturregulation, der Nahrungsaufnahme und -verarbeitung und bei der Nierenfunktion. Besondere Bedeutung haben sie für die Frühgeborenen. Je nach Reifegrad treten Adaptationsstörungen bei ihnen besonders häufig auf.

Die Fortschritte der Biochemie haben gezeigt, daß die Ursache mancher Anpassungsschwierigkeiten der Neugeborenenzeit auf Störungen der Reifung von Enzymen beruht. Ein Teil der Enzyme hat vor der Geburt eine geringere Aktivität. Die Aktivitätszunahme ist ein Prozess, der je nach Enzym und Reifegrad des Neugeborenen verschieden schnell vor sich geht. Als Beispiel einer solchen Adaptationsstörung sei der Icterus neonatorum genannt, der im allgemeinen auf eine verzögerte Reifung der Glucuronyltransferase der Leber zurückzuführen ist. Andere Beispiele sind die verminderte Glucose- (Cornblath und Mitarbeiter 1963) und Fructosetoleranz (Schwartz und Mitarbeiter 1964).

Eine Adaptationsstörung des Tyrosinstoffwechsels, hervorgerufen durch die verminderte Fähigkeit, Tyrosin oxydativ abzubauen, kommt häufig bei Frühgeborenen vor. Sie wird mit dem Namen Tyrosinämie, Tyrosylurie, Oxyphenylurie, Tyrosinose und Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von Untersuchungen über den Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophan-Spiegel im Blut von Frühgeborenen vorgelegt. Sie betreffen 50 Frühgeborene, bei denen der Blutspiegel dieser Aminosäuren über kürzere oder längere Zeit verfolgt werden konnte. Bei ihnen wurde zweimal wöchentlich 0,1 ml Blut aus der Ferse entnommen. In dieser Blutprobe wurden mit

einer enzymatischen Mikromethode die 3 Aminosäuren bestimmt. Ich sollte versuchen, einige unklare Probleme der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener wie die Dauer der Hypertyrosinämie und die Nahrungsabhängigkeit dieser Störung zu klären.

Das Phenylalanin wurde mitbestimmt, weil es enge Stoffwechselbeziehungen zum Tyrosin hat. Ausserdem fehlten bisher Untersuchungen bei Frühgeborenen, die auf einer großen Anzahl von Einzelbestimmungen basieren. Die Kenntnis des normalen Konzentrationsbereiches bei Frühgeborenen ist heute deswegen notwendig, weil die Frühdiagnose der Phenylketonurie vorwiegend auf Blutspiegel bestimmungen des Phenylalanins beruht.

Untersuchungen über den Normalbereich und die Schwankungen des Tryptophanspiegels im Frühgeborenenalter fehlten bisher. Ebenso wenig war bekannt, ob es bei unreifen Neugeborenen zu vorübergehenden Intoleranzen bei dieser Aminosäure kommen kann.

Die einzelnen Aminosäuren sollen aus Gründen der Übersichtlichkeit für sich besprochen werden. Da es sich bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener um eine Veränderung handelt, die große Ähnlichkeit mit der Stoffwechselkrankheit Tyrosinose hat, erfolgt in der Übersicht eine genaue Darstellung dieses Krankheitsbildes.

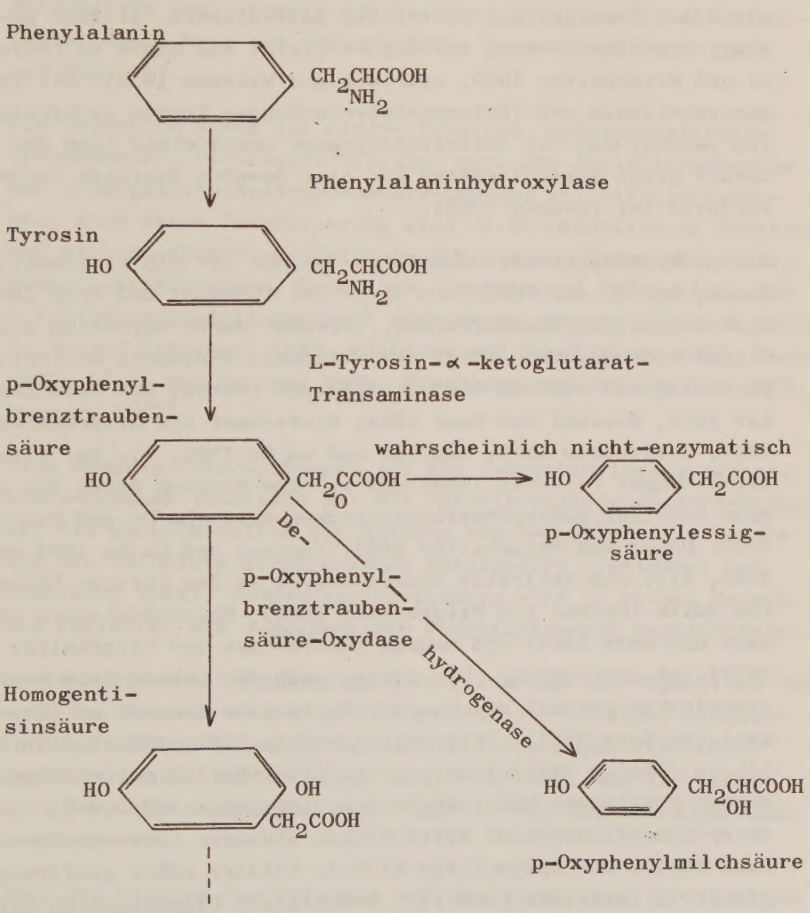
II. Übersicht über die Literatur

A. Tyrosin

1. Tyrosinstoffwechsel im fötalen und neonatalen Organismus

Das nicht für die Eiweißsynthese verwendete Tyrosin wird überwiegend oxydativ abgebaut. Das Tyrosin wird zunächst durch die L-Tyrosin-α-ketoglutarat-Transaminase in die

p-Oxyphenylbrenztrauebnsäure umgewandelt. Aus ihr entsteht durch Hydroxylierung, Decarboxylierung und Wanderung der Seitenkette die Homogentisinsäure. Das Enzym, das diese Umwandlung katalysiert, ist die **p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase**. Der weitere Abbau führt über Zwischenstufen zur **Fumarsäure** und Acetessigsäure. Schematisch stellt sich der Abbau wie folgt dar (Abb. 1):



Die L-Tyrosin- -ketoglutarat-Transaminase ist ein durch Hydrocortison **induzierbares** Enzym (Lin und Knox 1957, Kenney und Flora 1962, Kenney 1962). Tyrosin verstärkt diesen Effekt. Durch eine Erhöhung der Tyrosinkonzentration im Blut läßt sich die Aktivität dieses Enzyms in vivo beträchtlich steigern (Knox und Goswani 1960, Kenney und Flora 1961, Knox und Mitarbeiter 1963, Knox und Mitarbeiter 1964). Die Aktivität der Transaminase in fötalen Rattenlebern ist sehr gering; unmittelbar nach der Geburt steigt sie stark an (Sereni und Mitarbeiter 1959, Auerbach und Waisman 1959). Mit immunochemischen und Isotopen-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß die Aktivitätszunahme unmittelbar nach der Geburt nicht ausschließlich auf eine de-novo Synthese zurückzuführen ist (Kenney 1962).

Die p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase ist ein eisenhaltiges Enzym, das in der Ferroform aktiv ist (Goswani und Knox 1963). Eine reversible Inaktivierung, offenbar durch Oxydation des Eisens bedingt, kann unter verschiedenen Umständen auftreten: physiologisch während der Fötalperiode (Sereni und Mitarbeiter 1959, Goswani und Knox 1961, Kretschmer und Mitarbeiter 1957, Kretschmer 1958, Zannoni und La Du 1960, I), bei Vitamin-C-Mangel (Rienits 1950) und infolge Hemmung durch das eigene Substrat p-Oxyphenylbrenztraubensäure (La Du und Zannoni 1950, Hager und Mitarbeiter 1957, Zannoni und La Du 1959 und 1960, II). Die Aktivität dieses Enzyms in der fötalen Leber von Ratte (Sereni und Mitarbeiter 1959), Meerschweinchen (Goswani und Knox 1961) und Mensch (Kretschmer und Mitarbeiter 1957) ist sehr gering. Sie steigt nach der Geburt beim Meerschweinchen schnell und bei der Ratte sehr langsam an (Goswani und Knox 1961). Interessanterweise läßt sich die Aktivität in fötaler Rattenleber durch Vorinkubation mit reduzierenden Substanzen wie reduziertem Glutathion und 2,6-Dichlorophenolindophenol beträchtlich steigern (Goswani und Knox 1961). Das Enzym liegt also in fötaler Leber präformiert, jedoch in inaktiver Form vor. Wesentliche Eigenschaften der

p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase beruhen auf ihrer leichten Oxydierbarkeit. So sinkt die Aktivität beim Vitamin-C-Mangel stark, wenn Tyrosin oder p-Oxyphenylbrenztraubensäure zugeführt werden. p-Oxyphenylbrenztraubensäure reichert sich an und wird im Urin ausgeschieden, ebenso ihr Derivat p-Oxyphenylmilchsäure (Sealock und Silberstein 1940, Sealock und Mitarbeiter 1941, Rogers und Gardener 1949, Morris und Mitarbeiter 1950, Knox und Goswani 1960, Zannoni und La Du 1959 und 1960, I).

Die Oxydation durch das eigene Substrat, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, verursacht offenbar auch die Aktivitätsabnahme der p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase bei Vitamin-C-Mangel. Auch diese Inaktivierung wird durch reduzierende Substanzen wie Ascorbinsäure, D-Iso-Ascorbinsäure, D-Ascorbinsäure, D-Gluco-Acorbinsäure, Reduktone, Glutathion, Hydrochinon und 2,6-Dichlorophenolindophenol rückgängig gemacht (Sealock 1952, La Du und Greenberg 1953, Williams und Sreenivasan 1953, Knox 1955, La Du und Zannoni 1955, Kretchmer und Mitarbeiter 1956, Zannoni 1962).

Nach neueren Untersuchungen ist die p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase identisch mit der Phenylbrenztraubensäure-Oxydase, die wahrscheinlich die Bildung von o-Oxyphenylessigsäure aus der Phenylbrenztraubensäure katalysiert (Taniguchi und Armstrong 1964). o-Oxyphenylessigsäure wird in großen Mengen von Patienten mit unbehandelter Phenylketonurie ausgeschieden.

Vergleichende Untersuchungen über die Größe des oxydativen Abbaus des Tyrosin wurden an Homogenaten von fötalen, neonatalen und adulten menschlichen Lebern vorgenommen (Kretchmer und Mitarbeiter 1957). Dabei zeigte es sich, daß die Fähigkeit, Tyrosin abzubauen, eine Funktion des Entwicklungsgrades der Leber ist.

Über den Einfluß der Folsäure auf den oxydativen Tyrosinabbau liegen verschiedene Untersuchungen vor (Rodney und Mitarbeiter 1947, Woodruff und Darby 1948, Govan und Gordon 1949, Woodruff und Mitarbeiter 1949, Morris und Mitarbeiter 1950,

Rienits 1950, Salmon und May 1950, Woodruff 1950, Gaines und Mitarbeiter 1950, Salmon und May 1951, Gabuzda 1952, Nitowsky und Mitarbeiter 1953, Williams und Sreenivasan 1953, Zannoni und Mitarbeiter 1962). Ihre Ergebnisse widersprechen sich teilweise; eine ausführliche Diskussion würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen.

2. Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener.

Die Entdeckung der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener geht auf Levine und Mitarbeiter zurück. Sie fanden 1939 im Urin Frühgeborener, die mit Kuhmilch ernährt wurden, Substanzen, die eine positive Millonreaktion ergaben (Levine 1939, Levine und Mitarbeiter 1939). Es gelang, als dafür verantwortliche Substanzen p-Oxyphenylbrenztraubensäure und p-Oxyphenylmilchsäure zu isolieren. Als Ursache wurde ein relativer Enzymmangel vermutet, bei dem es sich wahrscheinlich um die p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase handelte.

Diese Stoffwechselstörung wurde damals als Oxyphenylurie bezeichnet. Weitere Untersuchungen an einer größeren Anzahl Vitamin C-frei ernährter Frühgeborener (Levine und Mitarbeiter 1941, I und II) ergaben, daß die Oxyphenylsäuren nur dann im Urin auftraten, wenn mehr als 5 g/kg/Tag Eiweiß zugeführt wurden. Auf Tyrosin umgerechnet lag die Ausscheidungsgröße im Bereich von 200 - 1000 mg/Tag. Der Hauptanteil, ungefähr 66 - 85 %, entfiel dabei auf die p-Oxyphenylmilchsäure. In der gleichen Größenordnung lag die von Govan und Gordon (1941) gemessene Ausscheidung. Ihre Frühgeborenen erhielten etwa 6 g/kg/Tag an Eiweiß. Nitowsky und Mitarbeiter fanden (1953) eine Ausscheidung von rund 110 - 300 mg/kg/Tag bei einer Diät, die 4 - 7 g/kg/Tag Eiweiß enthielt. Frühgeborene, die mit Muttermilch oder verdünnter Kuhmilch ernährt wurden, schieden gewöhnlich nicht mehr als 15 mg/Tag aus (Woolf und Edmunds 1950). Allerdings fanden Bloxam und Mitarbeiter in seltenen Fällen (14 von 1276 untersuchten Kindern) bei reifen Säuglingen (1960), die mit weniger als 5 g/kg/Tag Eiweiß ernährt wurden, große Mengen von Tyrosin, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, p-Oxyphenyl-

milchsäure und p-Oxyphenylessigsäure im Urin: Tyrosin bis zu 25,7 mg %, andere freie Phenolderivate bis zu 215 mg % und konjugierte bis zu 63 mg %. Die p-Oxyphenylessigsäure entsteht wahrscheinlich durch nicht-enzymatische Umwandlung aus der p-Oxyphenylbrenztraubensäure.

Spätere Untersuchungen zeigten, daß die Tyrosylurie der Frühgeborenen gewöhnlich von einer Hypertyrosinämie begleitet war (Etzwiler 1957, Hsia und Mitarbeiter 1962, La Du und Mitarbeiter 1963, Ghadimi und Pecora 1964, Mathews und Partington 1964). Dabei konnte die Tyrosinkonzentration im Blut bis auf mehr als 30 mg % ansteigen. Der Normalbereich beim Säugling lag nach Hsia und Mitarbeiter (1962) bei 2,5 ± 1 mg %, nach La Du und Mitarbeiter (1963) um 2 mg %.

Von der Tyrosinspiegelerhöhung war gewöhnlich etwa ein Drittel der Kinder betroffen (Ghadimi und Pecora 36 % Werte über 20 mg %, Mathews und Partington 35 % mehr als 20 mg %, Hsia und Mitarbeiter 43 % über 20 mg %, La Du und Mitarbeiter 25 %, zwischen 16 und 28 mg %). Meist traten die hohen Konzentrationen in der zweiten und dritten Woche auf. Daß einzelne Kinder einen hohen Spiegel über diese Zeit hinaus aufwiesen, fanden alle Untersucher.

Eine direkte Abhängigkeit vom Geburtsgewicht konnten weder La Du und Mitarbeiter (1963) noch Ghadimi und Pecora (1964) feststellen.

Dagegen war eine deutliche Beziehung zwischen Eiweißzufuhr und Tyrosinspiegel zu erkennen. Levine (1947) und Mathews und Partington (1964) fanden nur dann eine Störung des Tyrosinstoffwechsels, wenn mehr als 4 bzw. 5 g/kg/Tag Eiweiß zugeführt wurden. Auffällig war dabei eine bimodale Verteilung der Tyrosinblutspiegel, auf die Mathews und Partington erstmalig hinwiesen: entweder blieben die Tyrosinwerte im Blut unter 10 mg % oder sie stiegen auf Werte über 20 mg % an.

Levine konnte (1941, I und II) ebenso wie Norton (1954) die Tyrosylurie seiner Patienten durch Zufuhr von Vitamin C besei-

tigen. Er glaubte daher, der Mangel an Ascorbinsäure sei an der Entstehung der Tyrosinstoffwechselstörung maßgeblich beteiligt. Auf Grund früherer Arbeiten (Toverud 1935, Steinebrei 1939) nahm er eine geringere Vitamin-C-Sättigung des Gewebes beim Frühgeborenen im Vergleich zum Gewebe normaler Neugeborener an. Die verminderte Phenylalanin- und Tyrosin-Toleranz bei skorbutkranken Menschen (Huisman und Jenxis 1957, Rogers und Gardener 1949), Meerschweinchen (Rienits 1950, Sealock und Silberstein 1939, Sealock und Mitarbeiter 1941, Painter und Zilva 1947, Zannoni und La Du 1960) und Affen (Salmon und May 1950) schienen seine Hypothese zu stützen.

Demgegenüber konnte in neueren Untersuchungen kein verminderter Vitamin-C-Gehalt in den Leukocyten der Frühgeborenen nachgewiesen werden (Mathews und Partington 1964). Es fanden sich sogar Tyrosinämien bei Frühgeborenen, die täglich 30 - 60 mg Vitamin C bekommen hatten (Mathews und Partington 1964, La Du und Mitarbeiter 1963). Es besteht aber die Möglichkeit, daß höhere Dosen Vitamin C wirksam sind, denn in vitro läßt sich die p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase in fötalen Lebern durch reduzierende Substanzen aktivieren (Goswani und Knox 1961).

3. Tyrosinose

Die Entdeckung der Stoffwechselkrankheit Tyrosinose, die große Ähnlichkeit mit der Stoffwechselstörung Frühgeborener hat, geht auf Medes zurück. Sie beschrieb 1932 einen 49-jährigen Patienten mit Myasthenia gravis, der große Mengen von p-Oxyphenylbrenztraubensäure ausschied (Meden 1932). Oral zugeführt, fand sich diese Substanz fast quantitativ im Urin wieder. Daneben ließ sich noch etwas p-Oxyphenylmilchsäure im Urin nachweisen. Nach Tyrosin-, Phenylalanin- und Eiweißzufuhr trat eine beachtliche Steigerung der Ausscheidung von Tyrosin, p-Oxyphenylmilchsäure und Dihydroxyphenylalanin auf. Klinische Symptome waren außer der Myasthenie nicht vorhanden. Medes deutete diese Be-

funde als Folge eines totalen Blockes der p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase.

1951 berichteten Felix und Mitarbeiter von zwei Patienten mit schweren Leberschäden, bei denen eine Oxyphenylurie auftrat. Der erste, ein Lebercirrhotiker, schied spontan laufend p-Oxyphenylbrenztraubensäure und andere Millon-positive Substanzen aus, der zweite, an schwerer Hepatitis erkrankt, erst nach oraler Belastung mit 2 g Tyrosin. Beide waren splenektomiert. Bei einem von ihnen könnte eine Tyrosinose vorgelegen haben. Spontane Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure fanden auch Gros und Kirnberger (1954) bei Leberparenchymschäden, Bluterkrankungen, Infekten und malignen Tumoren.

Einen vom klassischen Bild etwas abweichenden Fall untersuchten Sakai und Mitarbeiter (1957, I und II, 1959): Ein Kleinkind mit Hepatosplenomegalie, Leberfunktionsstörungen und Vitamin D-resistenter Rachitis schied große Mengen von p-Oxyphenylmilchsäure und geringe Mengen von Tyrosin, p-Oxyphenylbrenztraubensäure und p-Oxyphenylessigsäure aus. Das Kind entwickelte eine Lebercirrhose und starb im Alter von 5 Jahren im Coma hepaticum.

Ähnlich waren die Befunde von Fritzell bei zwei weiteren Fällen (1964): Vitamin D-resistente Rachitis, Nierentubulusschäden, Lebercirrhose, Ausscheidung von vorwiegend Tyrosin (80 % aller Millon-positiven Substanzen) und wenig p-Oxyphenylsäuren. Unter diesen war der Anteil der p-Oxyphenylmilchsäure besonders gering. Der Tyrosinspiegel im Blut war erhöht (5 mg %). Halvorssen und Gjessing (1964) beschrieben bei Kindern mit gleichen klinischen Symptomen eine Ausscheidung von reichlich p-Oxyphenylbrenztraubensäure, p-Oxyphenylmilchsäure, p-Oxyphenylessigsäure, Aminoacidurie, besonders Tyrosinurie, sowie erhöhte Tyrosinblutspiegel. Gentz und Mitarbeiter (1965) beobachteten bei 7 Kindern im Alter von wenigen Monaten bis zu 4 Jahren ähnliche klinische Bilder. Unter den Ausscheidungsprodukten im Urin übertraf der Anteil der p-Oxyphenylmilchsäure gewöhnlich den des Tyrosins und der p-Oxyphenylbrenztraubensäure. Außerdem

waren p-Oxyphenylessigsäure und etwas p-Tyramin vorhanden. Der Tyrosinblutspiegel war in allen Fällen erhöht (7 - 10 mg %). Fälle mit ähnlichen klinischen Symptomen - Vitamin D-resistente Rachitis, Tubulusschäden, Lebercirrhose und Tyrosylurie - fanden Gentz und Mitarbeiter (1965) in der Literatur beschrieben bei van Creveld (1933/34), Guild und Mitarbeitern (1937), Nobécourt und Mitarbeitern (1938), Stowers und Dent (1947), Baber (1956), Royer und Mitarbeitern (1961), Lelong und Mitarbeitern (1961, 1963) und Bernheim und Mitarbeitern (1962). Allerdings fehlten ausreichende biochemische Daten, um sie mit Sicherheit dem gleichen Krankheitsbild zuordnen zu können.

Charakteristische Symptome der Tyrosinose sind offensichtlich neben der Hypertyrosinämie und der Tyrosylurie die sich entwickelnde Lebercirrhose und die Vitamin D-resistente Rachitis. Bei der Hälfte der Kinder lag außerdem eine Debilität vor (Gentz und Mitarbeiter 1965).

Eine vorübergehende Störung des Tyrosinstoffwechsels sahen Menkes und Jervis (1961) bei einem Säugling, der zu Krämpfen neigte, nicht gedieh und an Gewicht verlor. Er schied gleichzeitig im Urin p-Oxyphenylmilchsäure und p-Oxyphenylessigsäure aus. Phenylalaninfreie Diät brachte klinisch eine deutliche Besserung. Im Urin verschwanden die Oxyphenylsäuren. Ein ähnlicher Fall (Auerbach und Mitarbeiter 1963) zeigte eine spontane Besserung ohne irgendwelche Therapie. Bei einem weiteren Kind (Berry und Sutherland 1960) sah man nur im 3. Lebensmonat und dann wieder nach einem freien Intervall im 8. Lebensmonat eine Tyrosylurie.

Als Ursache der Stoffwechselkrankheit Tyrosinose konnten Sakai und Mitarbeiter (1959), Gentz und Mitarbeiter (1965), sowie Taniguchi und Gjessing (1965) das Fehlen von p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase nachweisen. Gleichzeitig fehlte die Phenylbrenztraubensäure-Oxydase (Taniguchi und Gjessing 1965). Wahrscheinlich liegt der Aktivität beider Enzyme, wie bereits erwähnt, ein gemeinsames Eiweißmolekül zugrunde.

Es ist durchaus möglich, daß es sich bei den oben aufgeführten Fällen nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt. La Du (1960) und Gentz und Mitarbeiter (1965) trennen den von Medes beschriebenen Fall auf Grund der fehlenden klinischen und abweichenden biochemischen Befunde von den übrigen Fällen ab. Um die etwas unterschiedlichen klinischen und biochemischen Bilder bei den 7 von ihnen untersuchten Kindern zu erklären, stellten Gentz und Mitarbeiter (1965) die Hypothese auf, die p-Oxyphenylbrenztraubensäure bestehe nicht, wie bisher angenommen, aus einem einzigen Enzym (La Du und Zannoni 1956, Hager und Mitarbeiter 1957), sondern es seien mehrere Enzyme an der Oxydation von p-Oxyphenylbrenztraubensäure zur Homogentisinsäure beteiligt und somit mehrere Möglichkeiten zu Blocks gegeben.

Zwischen dem Enzymblock in der Leber und den Nierentubulusdefekten scheint ein Zusammenhang zu bestehen (Gentz und Mitarbeiter 1965). Die angereicherten Tyrosinmetaboliten üben wahrscheinlich eine toxische Wirkung auf das Nierengewebe aus. Bestätigt wird das durch die Tatsache, daß bei einem Tyrosinose-kranken Kind die Aminosäure- und Phosphatausscheidung unter Phenylalanin-armer Diät sich normalisierte (Halvorssen und Gjessing 1964).

Dem Erbgang nach handelt es sich bei der Stoffwechselkrankheit Tyrosinose wahrscheinlich um eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit (Gentz und Mitarbeiter 1965). Endgültige Beweise stehen jedoch noch aus.

Die genaue Kenntnis der Störungen der Stoffwechselkrankheit Tyrosinose ist insofern für die Deutung der Aetiologie und der Symptome der Stoffwechselstörung Frühgeborener wichtig, als bei der Tyrosinose der Enzymblock inzwischen geklärt ist. Danach kann das Fehlen der p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase sowohl eine vermehrte Ausscheidung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure, der p-Oxyphenylmilchsäure und der p-Oxyphenylessigsäure, als auch eine Erhöhung des Tyrosinblutspiegels hervorrufen. Da die gleichen Befunde bei der Tyrosinstoffwechsel-

störung Frühgeborener vorkommen, ist es natürlich denkbar, daß auch hier ein Mangel des gleichen Enzyms die Ursache der Symptome ist (Zannoni und La Du 1960). Inwieweit bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener die L-Tyrosin-α-ketoglutarat-Transaminase beteiligt ist, läßt sich zur Zeit noch nicht angeben. Für eine solche Deutung sprechen Versuche an Ratten. Bei jungen Ratten tritt eine Tyrosylurie bei Tyrosinreicher Nahrung nur dann auf, wenn das Verhältnis der Aktivität der L-Tyrosin-α-ketoglutarat-Transminase zur p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase stark ansteigt (Knox und Mitarbeiter 1964).

4. Toxizität des Tyrosins

In Tierexperimenten konnte eine Reihe toxischer Wirkungen auf den Organismus durch reichliche Tyrosinzufuhr nachgewiesen werden. Junge weiße Ratten verloren an Gewicht, wiesen Keratitis, Konjunktivitis, Alopecie, Cheilitis, Hyperkeratose, Akanthose und entzündliche Veränderungen an den Zehen auf. Die Lebenserwartung war verkürzt. Die Schwere der Symptome entsprach der Tyrosinzufuhr. Erwachsene Ratten reagierten weniger empfindlich (Schweitzer 1947). In der älteren Literatur wird berichtet, daß nach hohen Tyrosingaben beim Kaninchen Niereninfarkte (Aberhalden und Kankeleit 1917) und akute Nephritis auftraten (Kotake und Mitarbeiter 1922). Außerdem finden sich Berichte über nekrotische Leberveränderungen und Nierenverfettung bei Kaninchen und weissen Ratten (Shambaugh und Curtis 1927, Shambaugh 1927) sowie über Glomerulusschäden (Shambaugh und Mitarbeiter 1929).

B. Phenylalnin und Tryptophan

1. Phenylalaninstoffwechsel im fötalen und neonatalen Organismus

Normalerweise wird alles Phenylalanin, das nicht für die Eiweißsynthese verwendet wird, zu Tyrosin umgewandelt. Diese Umwandlung wird durch die Phenylalaninhydroxylase katalysiert, die sich aus zwei Komponenten zusammensetzt: einer labilen Fraktion, die sich nur in der Leber findet, und einer stabilen Fraktion, die sich überall im Körper nachweisen läßt (Mitoma 1956, Mitoma und Mitarbeiter 1957, Kenney und Mitarbeiter 1958). Beim Phenylketonuriker fehlt die labile Fraktion in der Leber (Mitoma und Mitarbeiter 1957, Wallace und Mitarbeiter 1957).

Die Phenylalaninhydroxylase-Aktivität nimmt während der Neugeborenenzeit zu. In fötaler menschlicher Leber ließ sie sich nicht nachweisen (Kretchmer und Mitarbeiter 1957), ebensowenig in den fötalen Lebern von Ratten, Kaninchen und Schweinen (Reem und Kretchmer 1957, Kenney und Kretchmer 1959). Wie schnell dieses Enzym beim Menschen zu seiner vollen Aktivität ausreift, ist heute noch nicht bekannt. Untersuchungen über die Phenylalanin-Toleranz bei Neugeborenen und Säuglingen zeigten, daß sie bei einem Teil der Kinder bereits der der Erwachsenen entspricht. Bei anderen Neugeborenen vergehen etwa 2 Wochen, bis die spätere Toleranz erreicht ist (Neumann und Bremer, in Vorbereitung).

Im Gegensatz zum Tyrosin erreicht die Phenylalaninkonzentration im Blut bei menschlichen Neu- und Frühgeborenen nie Werte über 10 mg %. Der Durchschnitt lag bei den von La Du und Mitarbeitern (1963) untersuchten Frühgeborenen zwischen 2 und 3 mg %; Hsia und Mitarbeiter fanden gewöhnlich Konzentrationen unter 4 mg %, Ghadimi und Pecora immer unter 3 mg %. Die Höchstwerte betrugen bei La Du und Mitarbeitern 6 mg %, bei Hsia und Mitarbeitern 9,1 mg %. Eine Tyrosinspiegelerhöhung war nicht unbedingt von einer erhöhten Phenylalaninkonzentration begleitet, aber umgekehrt war es immer der Fall (Hsia und Mitarbeiter 1962).

2. Tryptophanstoffwechsel im fötalen und neonatalen Organismus

Der Tryptophanabbau läuft überwiegend über die Tryptophanpyrrolase. Dieses Enzym fehlt in fötaler Ratten- und Meerschweinchenleber (Nemeth 1951). Die Aktivität der Tryptophanpyrrolase kann bei Erwachsenen durch L-Tryptophan-Injektion um ein Mehrfaches gesteigert werden (Knox 1951). Diese adaptative Aktivitätssteigerung fehlt beim Föten und entwickelt sich bei der neugeborenen Ratte parallel der allgemeinen Aktivitätszunahme (Nemeth und Nachmias 1958). Der normale Anstieg der Tryptophanpyrrolase-Aktivität der Rattenleber in den ersten 10 Lebenstagen kann vollständig durch Puromycin gehemmt werden. Der adaptative Aktivitätsanstieg beim Erwachsenen wird dagegen nur zu 70 % gehemmt. Es hängt also der normale Aktivitätsanstieg dieses Enzyms post partum mit der Synthese neuer Enzymmoleküle aus Aminosäuren zusammen (Nemeth und della Haba 1962). Untersuchungen über die Aktivitätsentwicklung dieses Enzyms beim Menschen liegen bisher nicht vor. Jedoch scheint der Tryptophanabbau beim menschlichen Neugeborenen wenig gestört zu sein, da die Ausscheidung der Tryptophanabbauprodukte im Urin normal oder sogar erhöht ist (Auricchio und Mitarbeiter 1960). Methodische Schwierigkeiten bei der säulenchromatographischen Tryptophanbestimmung dürften wohl die Ursache sein, daß Normalwerte für Neu- und Frühgeborene bisher nicht mitgeteilt wurden.

III. Methode

A. Untersuchungsbedingungen

Es wurden insgesamt 387 Blutproben von 50 Frühgeborenen untersucht. Mit der Untersuchung wurde begonnen, sobald der klinische Zustand des Kindes eine Blutentnahme gestattete. Bei 24 Kindern verfolgten wir die Blutspiegel der 3 Aminosäuren von der 1. Woche an, bei 15 ab der 2. Woche, bei 3 ab der 3. Woche und bei 8 Kindern, die besonders unreif waren, von einem noch späteren Zeitpunkt an. Wenn es der Gesundheitszustand des Kindes zuließ, wurde zweimal wöchentlich 0,1 ml Blut aus der Ferse entnommen. Bei den ersten 30 Kindern untersuchten wir den Blutspiegel während des ganzen Klinikaufenthaltes, bei den übrigen 20 nur dann über 14 Tage hinaus, wenn eine Hypertyrosinämie aufgetreten war.

Die Blutentnahme erfolgte immer zur gleichen Tageszeit, der Zeitabstand von der letzten Mahlzeit war immer gleich groß. Nüchternwerte konnten wir wegen der kurzen Intervalle zwischen den Mahlzeiten nicht erhalten.

Die Geburtsgewichte der Frühgeborenen lagen zwischen 950 und 2350 g. Ein zum errechneten Termin geborenes Kind einer diabetischen Mutter (Tabelle 2, No. 4) bezogen wir in unsere Untersuchungen mit ein.

Am ersten Lebenstag wurden die Kinder nur mit Tee gefüttert, später bekamen sie in steigenden Mengen Milch. Nach dem 5. Tag betrug die Eiweißzufuhr/kg/Tag zwischen 2,31 und 5,49 g. Die von uns hauptsächlich verwendeten Nahrungen waren Prodiäton (R) (bei 32 Kindern) und Humana O (R) (bei 17 Kindern), beide 12 %ig zubereitet. Einige Kinder bekamen etwas Muttermilch zugefüttert. Vor der Entlassung wurden die meisten der mit Prodäton (R) ernährten Kinder auf Pelargon (R) oder Alete I (R) umgestellt. Ein Kind erhielt zunächst Eledon R), 10 %ig mit 3 %igem Reisschleim zubereitet, später Alete I (R). Bei unseren Zubereitungen war der Eiweißgehalt von Prodiäton (R) 2,7 %, Humana O (R) 2,3 %, Pelargon (R) 2,5 %, Alete I (R) 2,8 % und

Eledon (R) 3,08 %. Alle Kinder waren zur Zeit der Blutantnahme klinisch gesund.

B. Prinzip der Methode

Die Bestimmung von L-Phenylalanin, L-Tyrosin und L-Tryptophan im Blut wurde nach der Mikromethode von La Du und Mitarbeitern (1963) vorgenommen. Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan wurden in entweißtem und neutralisiertem Blut durch Zugabe von Schlangengift-L-Amino-Oxydase zu ihren α-Ketosäuren oxydiert. Diese bildeten in Anwesenheit von Borat- und Arsenationen einen Enol-Borat-Komplex, der im Ultraviolettbereich eine hohe Absorption hatte (La Du und Michael 1960); diese Extinktion wurde gemessen. Wir berücksichtigten, daß wir mit anderen Apparaten und Volumina arbeiteten. Die Messungen wurden im PM Q2 Spektralphotometer (Zeiss, Oberkochem) in MT 2 Kuvetten durchgeführt. Vom Gesamtvolumen des Messansatzes 0,350 ml entfielen auf

Phosphatpuffer pH 6,5	0,035 ml
Boral-Arsenat-Puffer pH 6,5	0,175 ml
Probenvolumen bzw. Aqua dest.	0,105 ml
Schlangengift	0,035 ml .

C. Reagenzien

1. Phosphatpuffer: 0,2 molarer Natriumphosphatpuffer pH 6,5.
2. Borat-Arsenat-Puffer pH 6,5: 1 Mol Borsäure und 2 Mol Arsenat in 900 ml Aqua dest. gelöst (61,8 g H_3BO_4 + 624 g Na_2HAsO_4 X 7 H_2O) mit konzentrierter HCl auf pH 6,5 gebracht und auf 1 l aufgefüllt.
3. Schlangengift-L-Aminosäure-Oxydase: Das Gift von Crotalus adamanteus bezogen wir in lyophilisierter Form von Miami Serpentarium Lab., Miami.
Es wurde im Kühlschrank bei 0 - 4° C aufbewahrt, ohne seine Aktivität zu verlieren. Für unsere Untersuchungen stellten wir uns eine Suspension her, die 10 mg/ml H_2O enthielt. Diese wurde zentrifügiert und der klare Überstand abpipettiert und für unsere Untersuchungen verwendet. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank

ging innerhalb einiger Tage nur wenig Aktivität verloren.

D. Untersuchungsgang

0,1 ml Blut wurden aus der Ferse mit nicht geeichten Blutzuckerpipetten entnommen und in konische Zentrifugengläser einpipettiert. In diesen befanden sich 0,2 ml physiologische Kochsalzlösung. Nach mehrmaligem Ausspülen der Pipette wurden 0,1 ml 7 %ige Perchlorsäure hinzugefügt und durch sorgfältiges Schütteln gemischt. Anschliessend wurden die Zentrifugengläser für mindestens eine halbe Stunde im Kühlschrank bei etwa 4^{o} C oder bei längerem Intervall bis zur Untersuchung in der Tiefkühltruhe bei -20^{o} C aufbewahrt. Die Proben wurden dann eine halbe Stunde lang bei 3000 X g zentrifugiert. Von dem klaren Überstand wurden 0,2 ml in ein anderes konisches Zentrifugenglas abpipettiert. Es folgte die Neutralisation auf pH 6 - 9 mit durchschnittlich 0,025 ml einer 14 %igen KOH-Lösung. Das pH der Lösung wurde durch Eintauchen eines dünnen Kunststoffstäbchens in die Probe und Betupfen von Universalindikatorpapier kontrolliert. Zur vollständigen Ausfällung des Kaliumperchlorats kam jede Probe für mindestens 20 Minuten in den Kühlschrank. Dieses wurde dann durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 3000 X g abgetrennt. Von dem Überstand wurden 0,105 ml abpipettiert und zur Bestimmung benützt. Nacheinander wurde in die Kuvetten Natriumphosphatpuffer, Borat-Arsenatpuffer und 0,105 ml des Überstandes einpipettiert. Gleichzeitig wurde eine Vergleichskuvette mit den Puffern und Aqua dest. gefüllt. Nach kräftigem Schütteln wurden die Proben wenigstens 15 Minuten lang stehen gelassen, damit Nebenreaktionen zwischen dem enteiweißten und verdünnten Serum und den Puffern bis zu einem Gleichgewicht ablaufen konnten. Darauf wurde zu jeder Kuvette Schlangengift hinzugefügt und der Inhalt durch kräftiges Schütteln eine viertel Minute lang gemischt. Eine halbe Minute nach Reaktionsbeginn wurde die Extinktion bei 308 nm gemessen, dann alle drei viertel Minute bei der gleichen Wellenlänge, zwischendurch in viertelminütigen Abständen bei 330 und 350 nm, insgesamt 3 Minuten lang. Aus den Meßwerten wurde der jeweili-

ge Nullpunkt extrapoliert.

Die Bildung der Enol-Borat-Komplexe der α-Ketosäuren der drei Aminosäuren war zu etwas unterschiedlichen Zeitpunkten abgeschlossen. Tyrosin war, wie mehrere Messungen ergaben, zwischen 17 und 24 Minuten vollständig umgewandelt. Abb. 1 zeigt den Verlauf der Reaktion. Spätestens nach 25 Minuten begann die Extinktion wieder abzunehmen.

Die Reaktion des Schlangengiftes mit Phenylalanin war zwischen 15 und 17 Minuten beendet. Danach nahm die Extinktion sofort wieder ab (Abb. 2).

Die längste Zeit, 25 - 30 Minuten, erforderte die Umwandlung des Tryptophans (Abb. 3).

Die Messung der Extinktionänderung erfolgte nach 17 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt waren mindestens 99 % des Tyrosins und 92 % des Tryptophans umgewandelt und höchstens 2 % des Enol-Borat-Komplexes der Phenylbrenztraubensäure nicht mehr nachzuweisen. Abb. 4 zeigt den Reaktionsverlauf bei der Blutprobe eines Frühgeborenen. Die Differenz zwischen extrapoliertem Nullwert und Endablesung wurde für unsere Berechnung benutzt.

E. Vorversuche zu den Berechnungen

Da die von uns gemssenen Extinktionen pro μg Substanz von den in La Du's Arbeit angegebenen etwas abwichen, rechneten wir die von ihm angegebenen Formeln auf Grund unserer Meßwerte um.

Zu diesem Zweck setzten wir Stammlösungen und L-Tyrosin, L-Phenylalanin und L-Tryptophan an. Ihre Konzentrationen berechneten wir mit Hilfe der von H. Dannenberg (1951) angegebenen molaren Extinktionskoeffizienten für die Eigenabsorption der drei Aminosäuren im UV-Bereich. Von diesen Lösungen ausgehend, bestimmten wir die optische Dichte dieser Aminosäuren pro μg Substanz bei 308, 330 und 350 nm für unseren Ansatz, nachdem sie nach der Methode von La Du und Mitarbeitern (1963) in ihre Ketosäuren überführt worden waren.

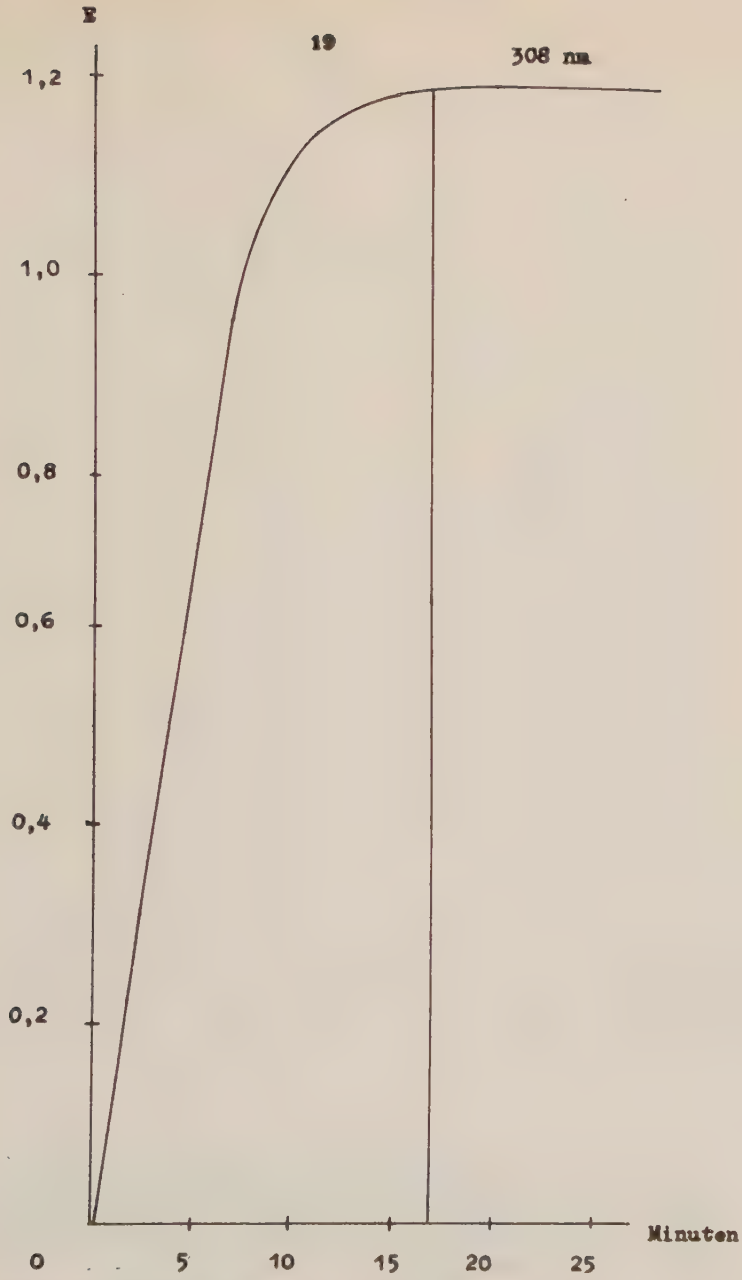


Abbildung 1. Bildung des Enol-Borat-Komplexes der Oxyphenyl-**brenztraubensäure** aus Tyrosin nach der Mikromethode von La Du und Mitarbeitern. (Tyrosin 5,3 mg %).

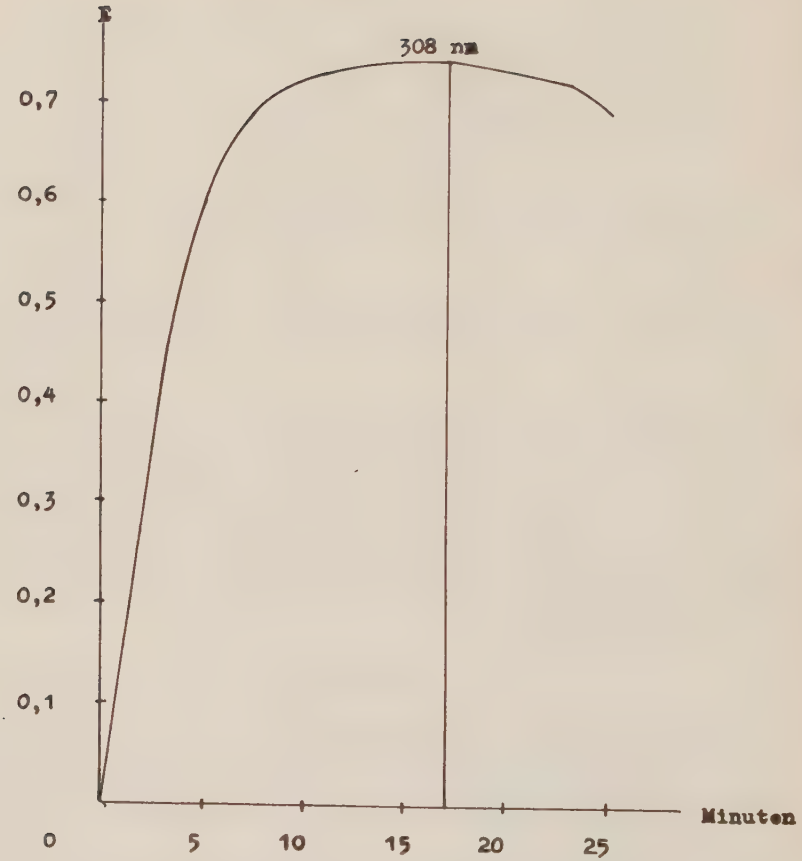


Abbildung 2. Bildung des Enol-Boratkomplexes der Phenylbrenztraubensäure aus Phenylalanin nach der Mikromethode von La Du und Mitarbeitern. (Phenylalanin 6,7 mg %).

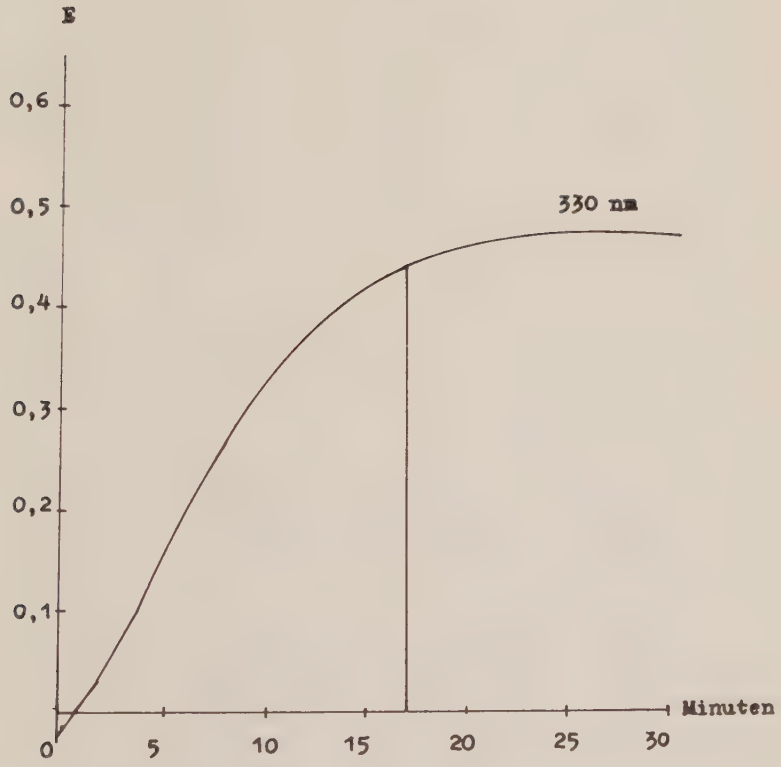


Abbildung 3. Bildung des Enol-Borat-Komplexes der Imidazolylbrenztraubensäure aus Tryptophan nach der Mikromethode von La Du und Mitarbeitern. (Tryptophan 2,26 mg %).

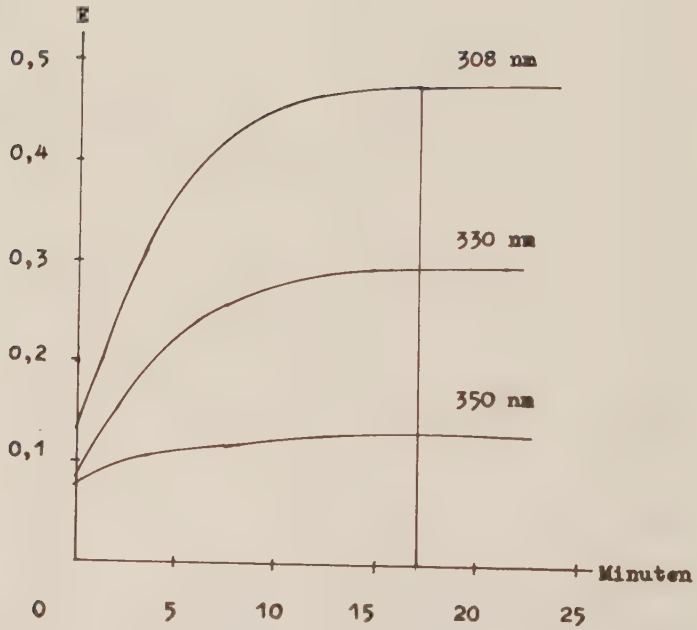


Abbildung 4. Reaktionsverlauf bei einer Blutprobe eines Frühgeborenen.

Herstellung der Standardlösungen:

1. L-Tyrosin. Mit L-Tyrosin "Merck" wurde eine etwa 1/3 molare Lösung angesetzt. 1 ml dieser Lösung wurde mit der gleichen Menge 0,2 n HCl vermischt und die Eigenabsorption dieser Lösung im UV-Bereich gemessen (Schichtlänge 1 cm, 277,5 nm). 5 verschiedene Proben der Ausgangslösung ergaben Extinktionen von 0,220, 0,220, 0,221, 0,220, 0,220. Nach H. Dannenberg (1951) beträgt der molare Extinktionskoeffizient von Tyrosin in 0,1 n HCl bei 277,5 nm 1500. Unter Berücksichtigung der 1 : 1 Verdünnung enthielt unsere Standardlösung also 5,3 mg %.

2. L-Phenylalanin . Aus L-Phenylalanin "Schuchardt" stellten wir eine Lösung her, die etwa 50 mg % enthielt. Die Extinktion dieser Lösung nach einer 1 : 1 Verdünnung mit 0,2 n HCl betrug bei 285,5 nm und 1 cm Schichtlänge 0,290. Der molare Extinktionskoeffizient für Phenylalanin in 0,1 n HCl beträgt nach H. Dannenberg (1951) 200. Unsere Standardlösung enthielt also 48 mg % Phenylalanin.

3. L-Tryptophan. L-Tryptophan wurde von der Fa. Schuchardt bezogen. Es wurde eine Lösung angesetzt, die etwa 2,3 mg % enthielt. Nach 1 : 1 Mischung mit 0,2 n HCl betrug die Eigenabsorption der Lösung bei 278 nm durchschnittlich 0,3205 bei 1 cm Schichtlänge. Der molare Extinktionskoeffizient nach H. Dannenberg (1951) lag bei 5450. Die Tryptophanlösung war demnach 2,35 mg %ig. Einen etwas anderen Wert erhielten wir bei der Messung in 0,1 n NaOH (= 5250 bei 280,5 nm und 1 cm Schichtlänge). Die Extinktion der Standardlösung betrug durchschnittlich 0,285, das ergab eine Konzentration von 2,20 mg %. Wir legten für die weiteren Berechnungen 2,26 mg % als Konzentration unserer Tryptophanlösung zugrunde.

Bestimmung der Extinktion pro μg Aminosäure:

1. 0,105 ml der Tyrosinstammlösung, entsprechend 5,56 μg Tyrosin, wurde bei einem Reaktionsvolumen von 0,350 ml nach der Mikromethode von La Du bestimmt (1963). Bei 10 Einzelmessungen betrugen die Extinktionen des gebildeten Enol-Borat-Komplexes bei 308 nm 1,141 $\pm$ 0,014, bei 330 nm 0,658 $\pm$ 0,024 und bei 350

nm 0,053 ± 0,005. Wenn man die Absorption bei 308 nm gleich X setzt, so verhalten sich die Durchschnittswerte bei 308, 330 und 350 nm wie X : 0,58X : 0,047X. Die optische Dichte von 1 µg L-Tyrosin betrug für unseren Reaktionsansatz bei 308 nm 0,205.

2. Von der 48 mg %igen Phenylalaninstammlösung wurde eine 4,8 mg %ige Lösung hergestellt und von dieser 0,105 ml, entsprechend 5,04 µg Phenylalanin zur Reaktion gebracht. Bei 10 Einzelmessungen betrugen die Extinktionen bei 308 nm 0,571 ± 0,010, bei 330 nm 0,047 ± 0,005 und bei 350 nm 0,000. Setzt man die Extinktionen bei 308 nm gleich Y, so betragen die Extinktionsrelationen bei den einzelnen Wellenlängen Y : 0,08Y : 0,00Y. Die optische Dichte von 1 µg L-Phenylalanin betrug bei 308 nm 0,113.

3. 0,105 ml der Tryptophanlösung, entsprechend 2,39 µg L-Tryptophan, bewirkten, in den Enol-Borat-Komplex überführt, Extinktionen von 0,360 ± 0,008 bei 308 nm, von 0,506 ± 0,016 bei 330 nm und von 0,335 ± 0,024 bei 350 nm (10 Messungen). Das Verhältnis der Durchschnittsextinktionen untereinander betrug, wenn man die Extinktionen bei 350 nm gleich Z setzt, 1,07Z : 1,51Z : Z. Die optische Dichte von 1 µg Tryptophan bei 350 nm betrug 0,140.

Abb. 5, 6 und 7 zeigen die Spektren der Enol-Borat-Komplexe der einzelnen Aminosäuren.

F. Berechnungen

1. Berechnung des Anteils der Enol-Borat-Komplexe der einzelnen Aminosäuren an der Extinktion bei 308, 330 und 350 nm.

Bezeichnen wir die gemessenen Gesamtextinktionen bei 308 nm mit A, bei 330 nm mit B und bei 350 nm mit C, so setzen sich diese aus folgenden Anteilen zusammen:

$A = X + Y + 1{,}07\ Z$

$B = 0{,}58\ X + 0{,}08\ Y + 1{,}51\ Z$

$C = 0{,}047\ X + Z$

(X = Extinktion von L-Tyrosin bei 308 nm
Y = Extinktion von L-Phenylalanin bei 308 nm
Z = Extinktion von L-Tryptophan bei 350 nm).

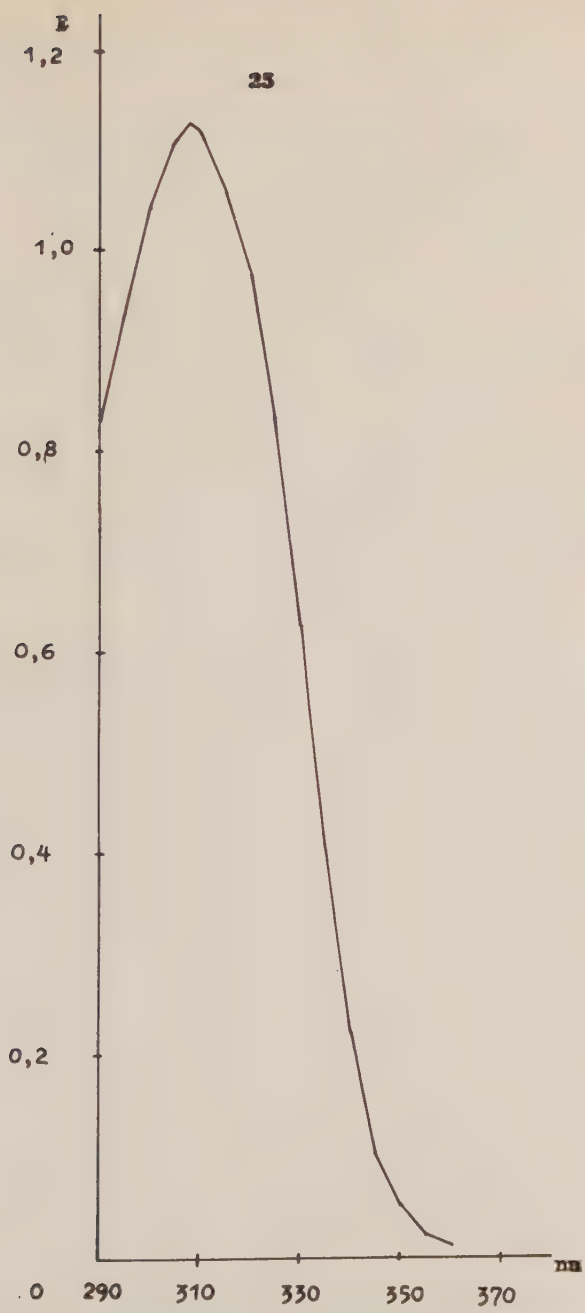


Abbildung 5. Spektrum des Enol-Borat-Komplexes der Oxyphenylbrenztraubensäure.

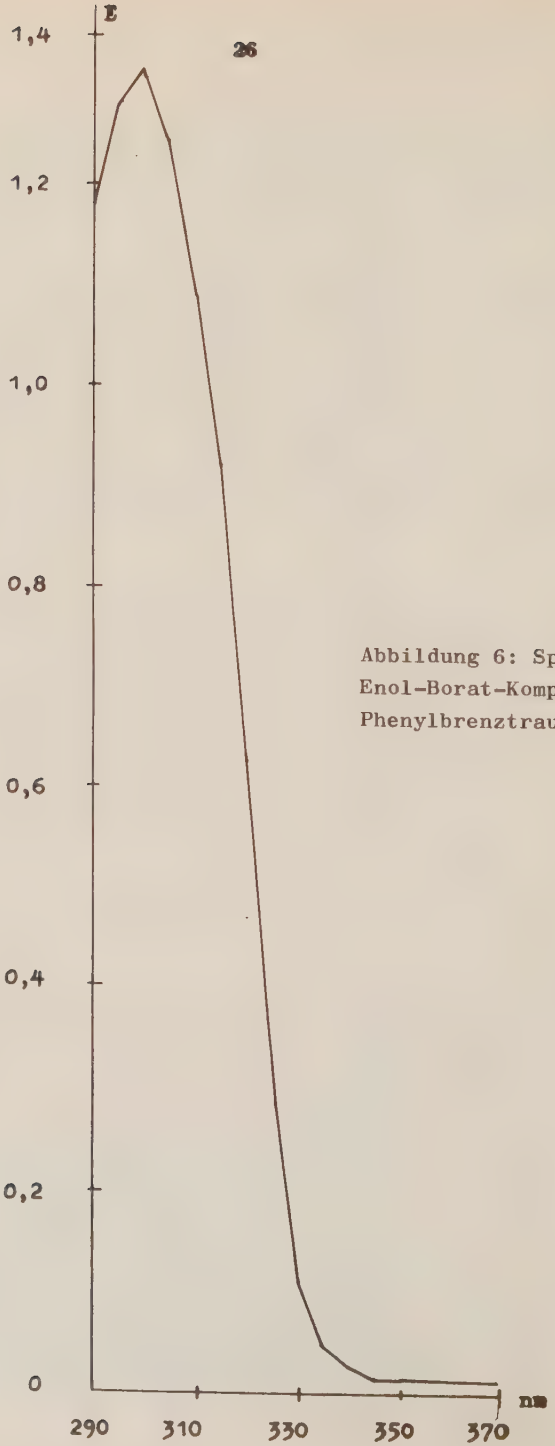


Abbildung 6: Spektrum des Enol-Borat-Komplexes der Phenylbrenztraubensäure.

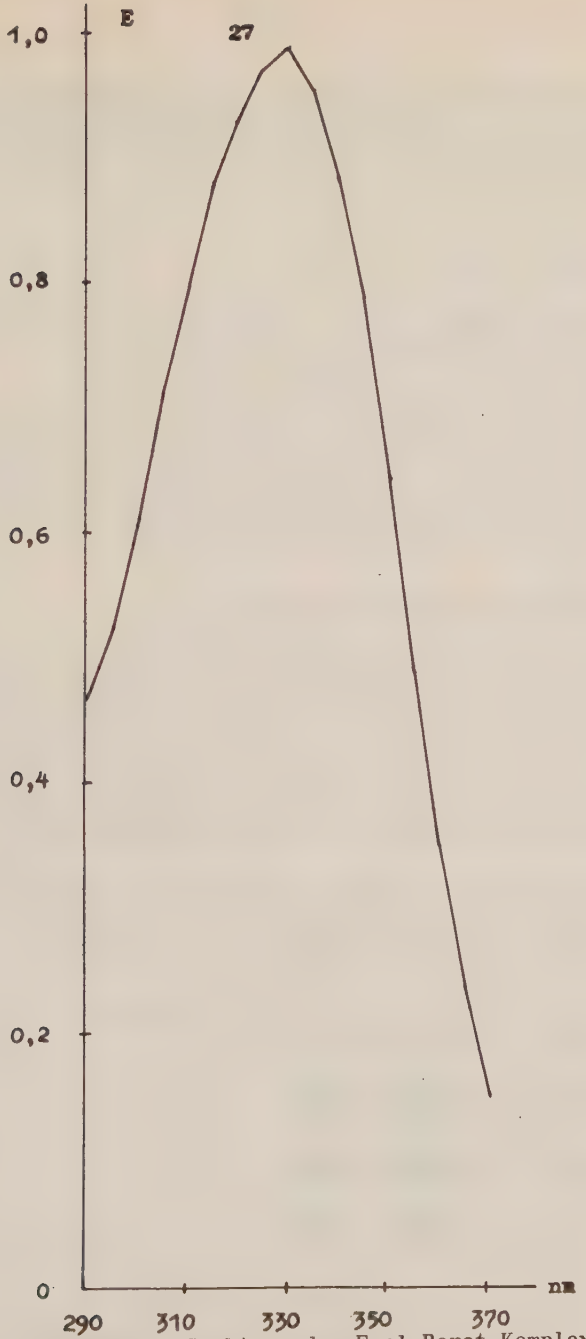


Abbildung 7: Spektrum des Enol-Borat-Komplexes der Imidazolylbrenztraubensäure.

Nach Auflösung dieser Gleichung mit 3 Unbekannten nach X, Y und Z erhalten wir die Anteile der einzelnen Aminosäuren an der Gesamtextinktion:

$X = 2{,}33\ B - 0{,}187\ A - 3{,}32\ C$

$Y = 1{,}18\ A - 2{,}21\ B + 2{,}09\ C$

$Z = 0{,}009\ A - 0{,}12\ B + 1{,}16\ C$

Mit diesen Formeln ist die Berechnung der Menge der einzelnen Aminosäuren möglich, wenn man die oben im Text angegebene Extinktion pro µg Substanz berücksichtigt.

Histidin kann ebenfalls in einen Enol-Borat-Komplex umgewandelt werden, der im UV-Bereich absorbiert. Die enzymatische Desaminierung ist jedoch nach unseren Messungen so gering bei pH 6,5, daß sie vernachlässigt werden kann.

2. Berechnung der Blutkonzentration:

Um in der Blutprobe die Konzentration berechnen zu können, müssen wir die optischen Dichten der einzelnen Aminosäuren und die Verdünnungen in den einzelnen Arbeitsgängen berücksichtigen: 0,1 ml Blut wurden mit 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung und 0,1 ml Perchlorsäure verdünnt = Faktor 4. Zur Neutralisation von 0,2 ml abpipettierten Überstandes waren durchschnittlich 0,025 ml KOH-Lösung notwendig = Faktor $\frac{0{,}225}{0{,}200}$.

Die in der Kuvette gemessene Menge betrug 0,105 ml. Da wir die Konzentration in mg % angeben wollen, was µg/0,1 ml entspricht, müssen wir außerdem mit $\frac{0{,}100}{0{,}105}$ multiplizieren.

X, Y und Z wurden außerdem durch ihre optische Dichte dividiert. So ergaben sich folgende Ansätze:

$$\frac{X}{0{,}205} \times \frac{4}{1} \times \frac{0{,}225}{0{,}200} \times \frac{0{,}100}{0{,}105}$$

$$\frac{Y}{0{,}113} \times \frac{4}{1} \times \frac{0{,}225}{0{,}200} \times \frac{0{,}100}{0{,}105}$$

$$\frac{Z}{0{,}140} \times \frac{4}{1} \times \frac{0{,}225}{0{,}200} \times \frac{0{,}100}{0{,}105}$$

Jeweils alle Faktoren zu einer Konstanten zusammengezogen, ergibt X X 21,4 die Konzentration in mg % an Tyrosin, Y X 36,3 die Konzentration in mg % an Phenylalanin und Z X 30,6 die Konzentration in mg % an Tryptophan.

IV. Ergebnisse

A. Blutkonzentrationen von Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan bei nüchternen Erwachsenen.

Um die bei Frühgeborenen gemessenen Werte mit denen Erwachsener vergleichen zu können, wurden von 21 erwachsenen Versuchspersonen Nüchternproben aus der Fingerbeere entnommen und untersucht. Tabelle 1 gibt die Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel wieder (Mittelwerte aus Doppelbestimmungen).

Tabelle 1: Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel im Blut nüchterner Erwachsener

Versuchsperson	mg% Tyrosin	mg% Phenylalanin	mg% Tryptophan
1	1,61	0,60	0,21
2	0,95	0,84	0,40
3	0,77	0,75	0,26
4	0,79	1,09	0,28
5	0,67	0,78	0,51
6	0,54	2,08	0,48
7	0,86	1,27	0,61
8	0,83	0,97	0,31
9	0,84	0,75	0,70
10	1,21	0,62	0,20
11	0,99	1,00	0,58
12	0,94	1,65	0,51
13	0,80	0,78	0,31
14	1,79	0,95	0,63
15	1,00	0,75	0,36
16	0,87	1,42	0,71
17	0,87	2,47	0,83
18	1,06	0,95	0,63
19	1,76	0,82	0,14
20	1,05	1,36	0,43
21	1,27	0,58	0,40

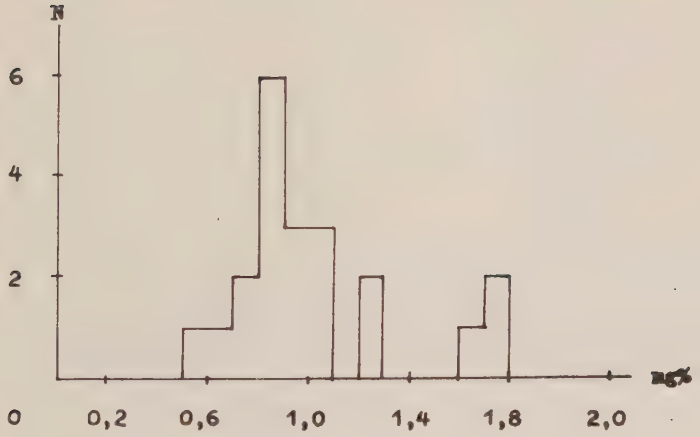


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Tyrosinkonzentration im Blut 21 nüchterner Erwachsener. N = Zahl der Einzelbestimmungen.

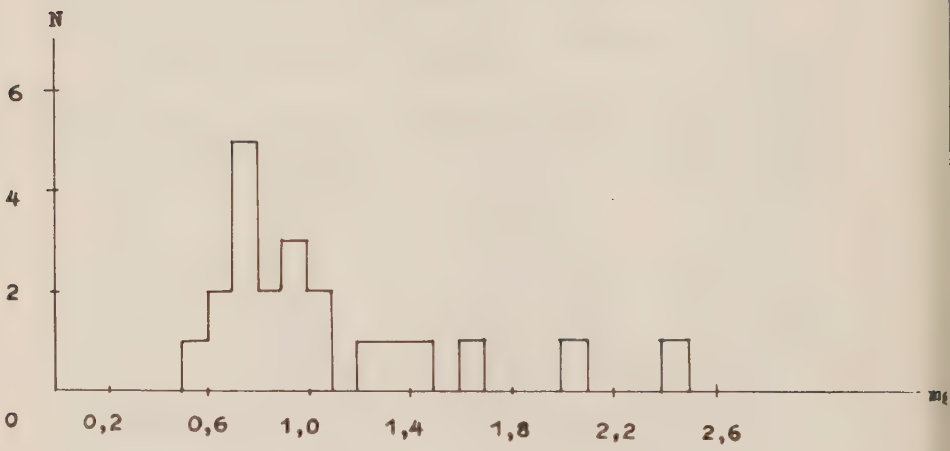


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Phenylalaninkonzentrationen im Blut 21 nüchterner Erwachsener.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

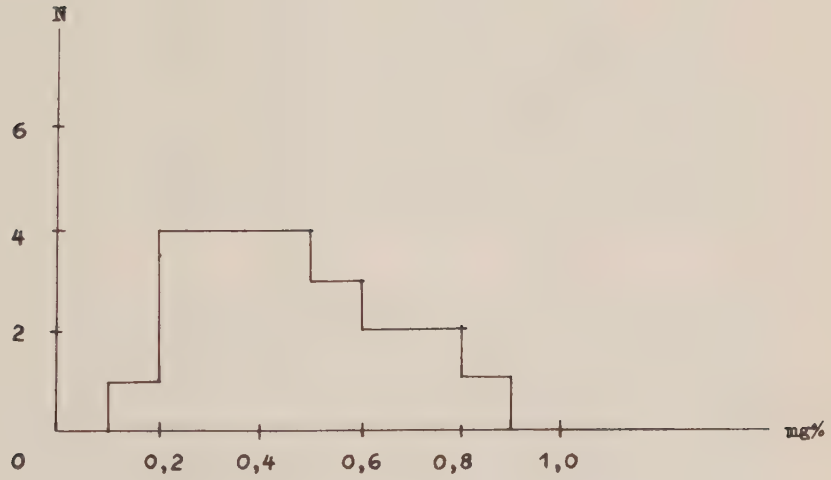


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Tryptophankonzentrationen im Blut 21 nüchterner Erwachsener.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

Der Mittelwert betrug für Tyrosin 1,02 mg %, für Phenylalanin 1,07 mg % und für Tryptophan 0,42 mg %. Der Streubereich lag beim Tyrosin zwischen 0,54 und 1,79 mg %, beim Phenylalanin zwischen 0,58 und 2,47 mg %, beim Tryptophan zwischen 0,14 und 0,83 mg %. Die Häufigkeitsverteilungen sind aus den Abbildungen 8 - 10 zu ersehen.

B. Blutkonzentration der 3 Aminosäuren bei Frühgeborenen und statistische Auswertung.

Die Abbildungen 11, 12 und 13 zeigen alle bei 50 Frühgeborenen gemessenen Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophankonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter. Beim Tyrosin fällt eine bimodale Verteilung auf, wie sie schon Mathews und Partington (1964) bei ihren Frühgeborenen beobachteten. Ballungen finden sich unter 6 mg % und über 20 mg %. Noch deutlicher ist die bimodale Verteilung aus der Abbildung 14 zu ersehen. Sie gibt die Häufigkeit der einzelnen Tyrosinkonzentrationen wieder. In Tabelle 2 und 3 sind alle gemessenen Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel aufgeführt unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Alters, des Gewichtes, der Nahrungsart und der Eiweißzufuhr. Die Tabelle 2 zeigt, daß die Tyrosinwerte, die zwischen 10 und 20 mg % liegen, vorwiegend bei Kindern mit Hypertyrosinämien während des Anstiegs und Abfalls der hohen Konzentrationen auftraten.

In Abbildung 17 sind die Vorläufe zusammengefaßt, bei denen die Tyrosinkonzentration über 10 mg % anstieg. Dies war bei 14 Kindern der Fall, also bei etwa 27 % der untersuchten Frühgeborenen. Wahrscheinlich war aber der Prozentsatz höher, denn bei einigen besonders unreifen Kindern begannen wir erst nach mehr als 3 Wochen die Blutentnahmen. Aus Abbildung 17 geht weiter hervor, daß die hohen Spiegel gewöhnlich zwischen dem 7. und 12. Tag auftraten. Der Durchschnitt aller Tyrosinwerte betrug in der ersten Woche 4,5 mg %, in der zweiten Woche 7,85 mg %. Da wir bei 20 Kindern Blutproben über 14 Tage hinaus nur dann untersuchten, wenn sie erhöhte Tyrosinspiegel zeigten, würden entsprechende Angaben für spätere Wochen ein falsches Bild ergeben.

Gewöhnlich fielen die erhöhten Spiegel bis zur 3. Woche in normale Bereiche ab. 4 Kinder (s. Tabelle 2, Nr. 5,6,7 und 10) zeigten allerdings noch im Alter von mehr als 4 Wochen einen vermehrten Tyrosingehalt im Blut.

Auffällig war, daß fast alle Kinder mit hohem Tyrosinspiegel mit Prodiäton$^{(R)}$ ernährt wurden; eines (s. Tabelle 2, Nr. 4),

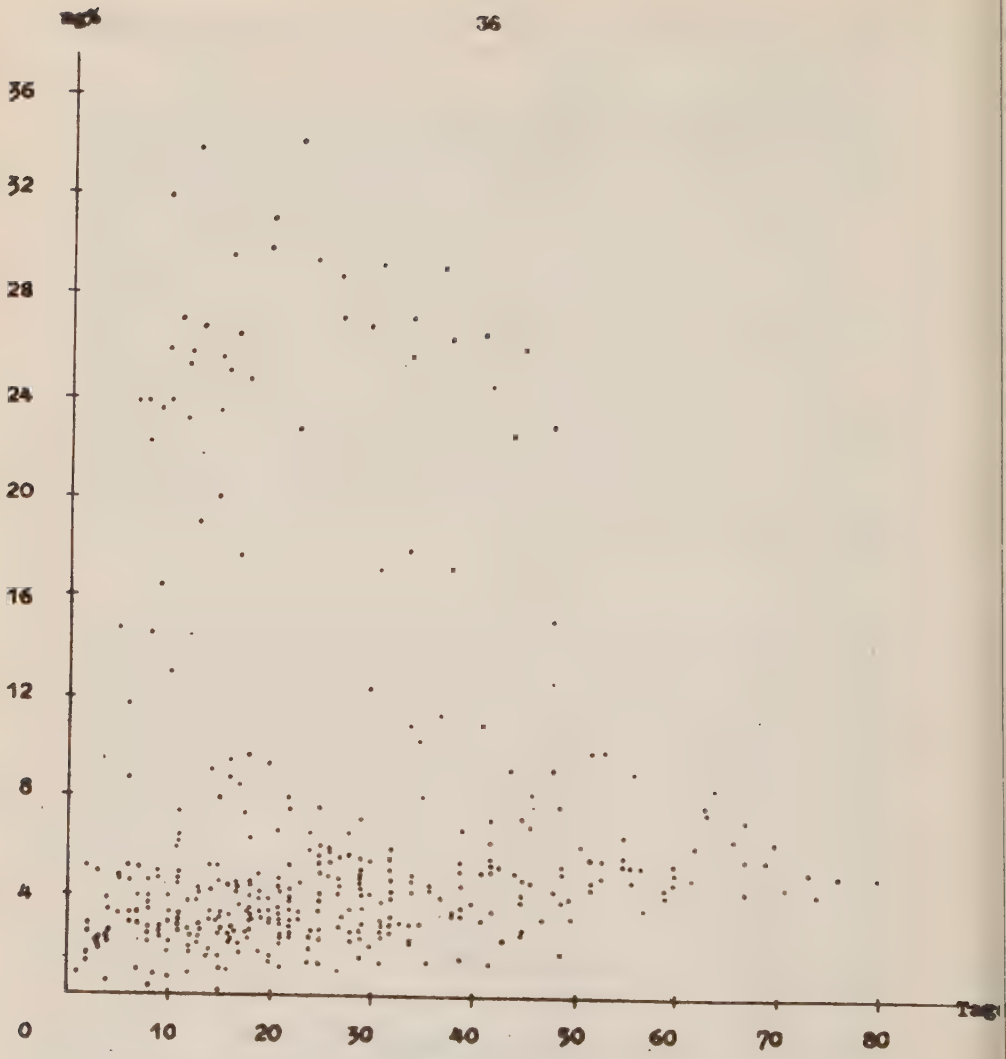


Abbildung 11: Die Abbildung enthält alle gemessenen Tyrosinkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter der Kinder.

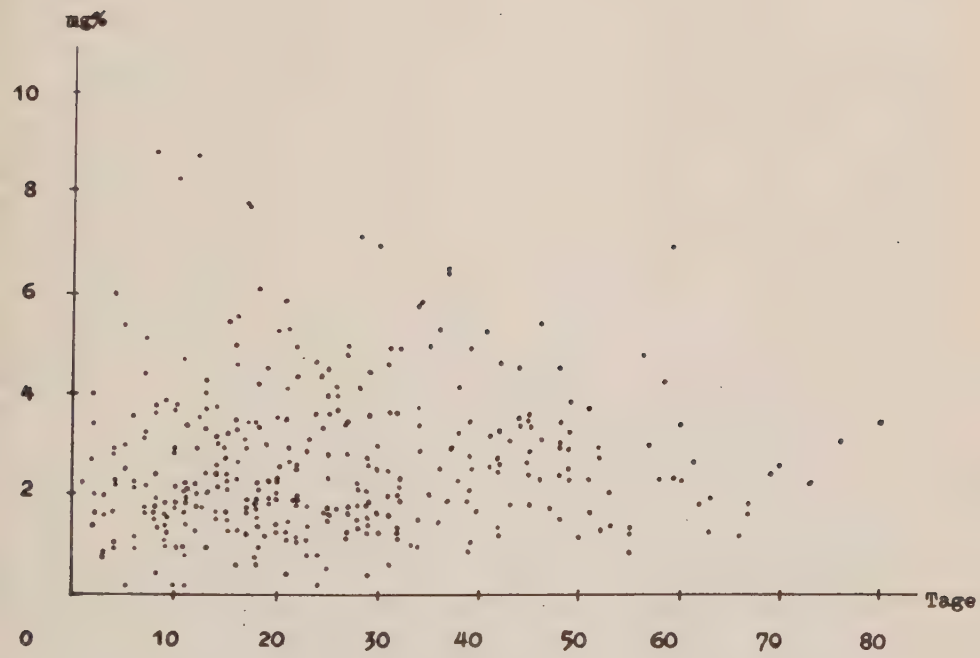


Abbildung 12: Phenylalaninkonzentration im Blut Frühgeborener in Abhängigkeit vom Alter.

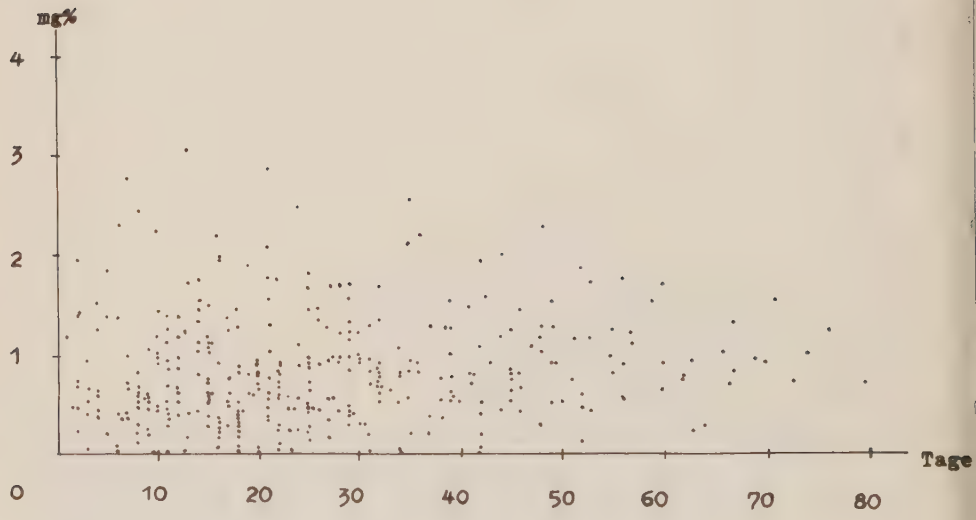


Abbildung 13: Tryptophankonzentration beim Frühgeborenen in Abhängigkeit vom Alter.

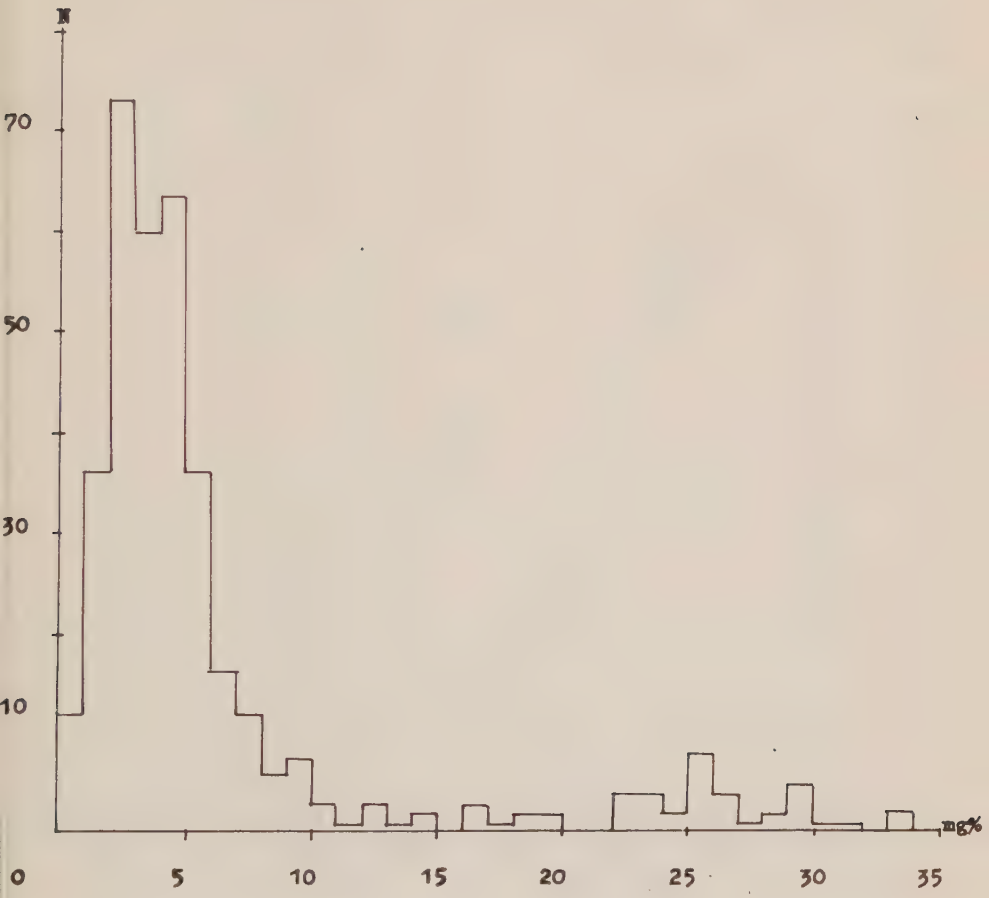


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Tyrosinkonzentrationen im Blut Frühgeborener.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

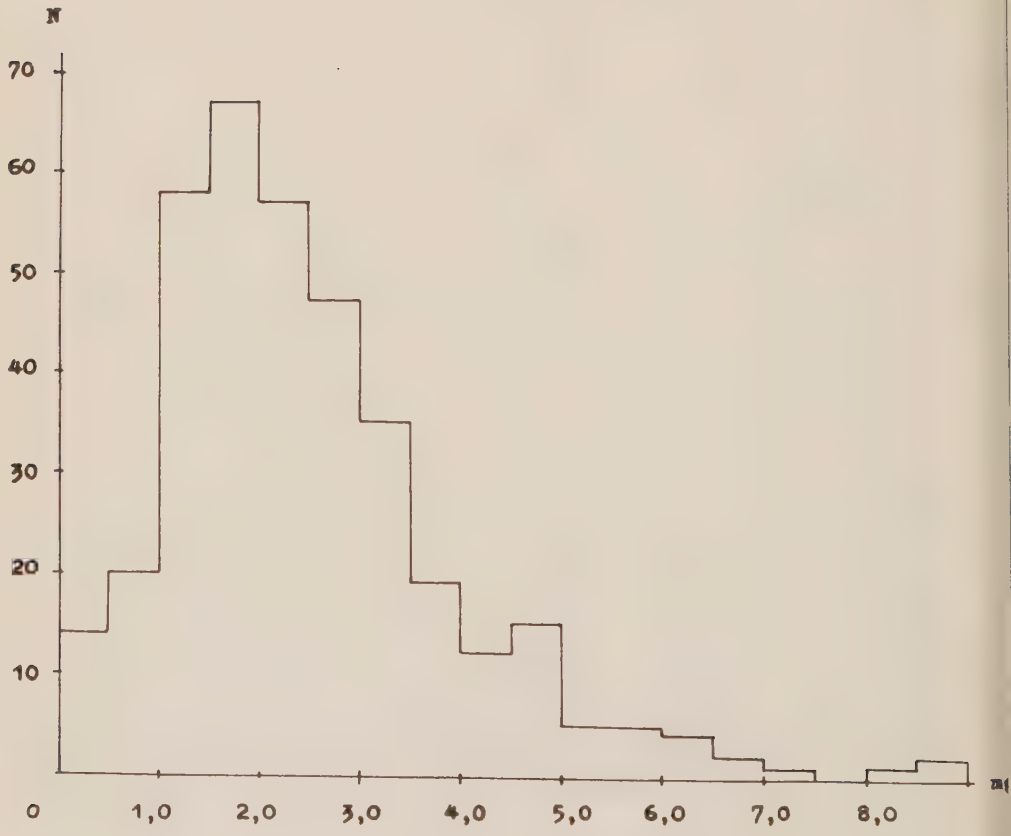


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Phenylalaninkonzentrationen Frühgeborener.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

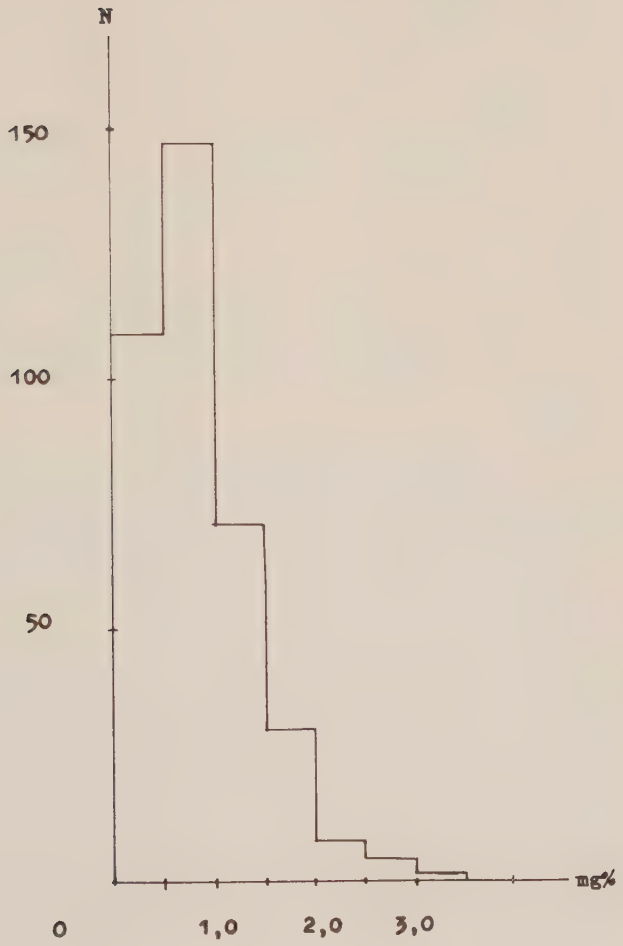
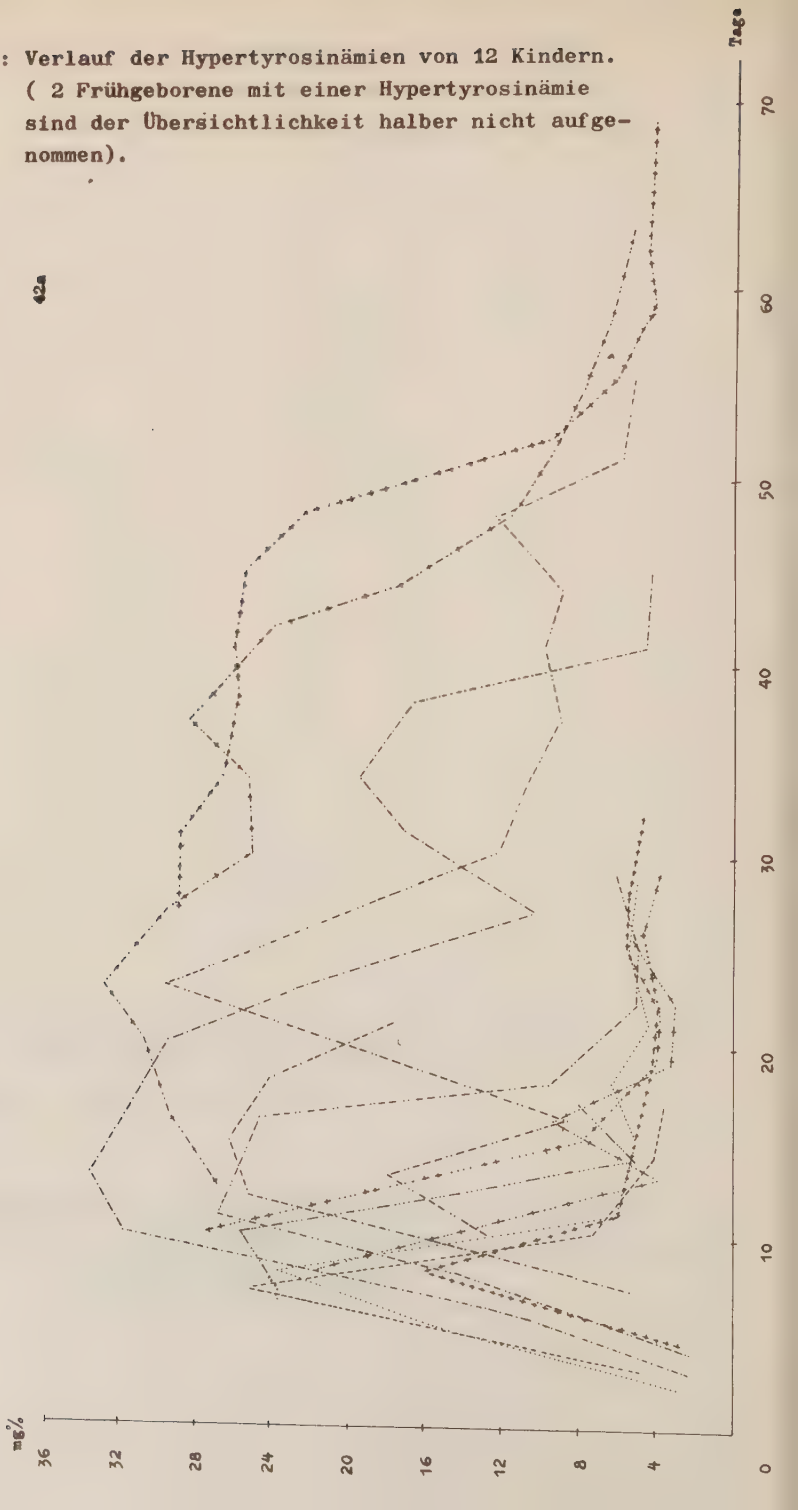


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Tryptophankonzentrationen im Blut Frühgeborener.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

Abbildung 17: Verlauf der Hypertyrosinämien von 12 Kindern. (2 Frühgeborene mit einer Hypertyrosinämie sind der Übersichtlichkeit halber nicht aufgenommen).



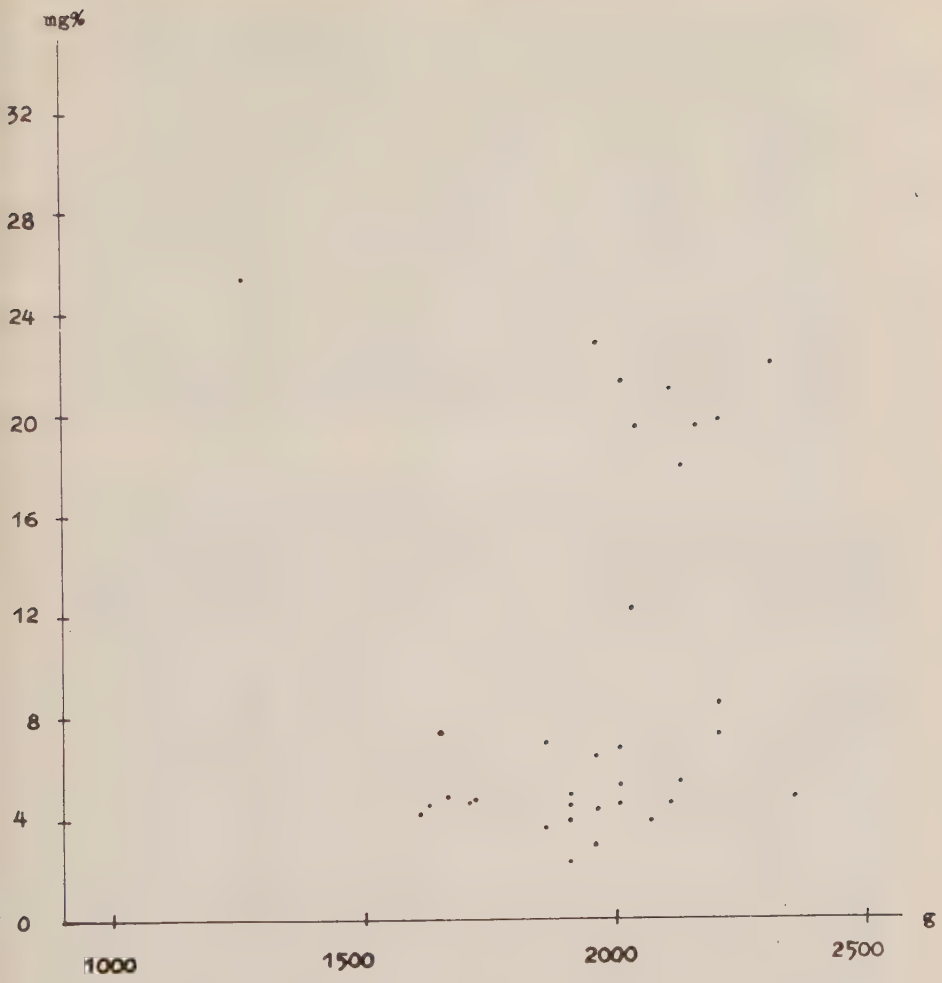


Abbildung 18: Die maximal erreichten Tyrosinkonzentrationen der Kinder, die spätestens vom 10. Lebenstag an untersucht wurden, sind in Beziehung gesetzt zum Geburtsgewicht.

bekam Buttermilch (Eledon(R) mit 3 %igem Reisschleim zubereitet). Zur Zeit der Hypertyrosinämien erhielten sie zwischen 2,31 und 5,38 g/kg/Tag Eiweiß. Der Eiweißgehalt einer 15 %igen Prodiäton(R)-Nahrung ist zwar um 0,4 % höher als der einer entsprechend zubereiteten Humana O (R)-Nahrung. Ob dies jedoch allein die größere Häufigkeit der Tyrosinstoffwechselstörung erklärt, muß noch offen bleiben, da auch manche mit Humana O(R) - ernährte Kinder mehr als 4 g/kg/Tag Eiweiß erhielten.

Alle Kinder mit einem erhöhten Tyrosinspiegel gediehen gut (s. Tabelle 2, Gewichtszunahme). Eine Beziehung zwischen der Tyrosinstoffwechselstörung und dem Geburtsgewicht konnten wir nicht finden (s. Abbildung 18); allerdings konnten wir die Kinder mit sehr geringem Geburtsgewicht nicht von der 1. Woche an untersuchen.

Die Phenylalaninkonzentrationen zeigen etwa eine log-normale Verteilung (s. Abbildung 15). Gewöhnlich lagen die Werte zwischen 1 und 4 mg %. Bei den Kindern, die eine Hypertyrosinämie entwickelten, stiegen die Phenylalaninkonzentrationen im Blut teils mit an (s. Tabelle 2, Nr. 1, 3, 4 und 10), teils blieben sie im gleichen Konzentrationsbereich wie die der übrigen Frühgeborenen (s. Tabelle 2, Nr. 5, 8, 9, 11, 12, 13 und 14). Eine Erhöhung des Phenylalaninspiegels allein fand sich je einmal bei 2 Kindern (s. Tabelle 2, Nr. 7 am 35. Tag und Nr. 24 am 21. Tag). Erhöhte Phenylalaninkonzentrationen über längere Zeit wurden bei keinem der Kinder beobachtet.

Im Vergleich zu den Konzentrationen beim Erwachsenen (s. Abbildung 10) zeigten die Tryptophanspiegel beim Frühgeborenen einen größeren Streubereich (s. Abbildung 13). Zum Teil ist die Streuung jedoch methodisch bedingt. Zwei Drittel lagen auch unter 1 mg % (s. Abbildung 16). Wie beim Phenylalanin waren Spiegelerhöhungen über längere Zeit nicht vorhanden.

Tabelle 2:

Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Gewicht, Nahrungsart, Eiweißzufuhr, Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel derjenigen Frühgeborenen, die eine Hypertyrosinämie entwickelten.

Tabelle 2

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
1	I.J.	weiblich	2120	8.	2020	Prod, MM	4,65	22,00	8,78	2,42
				13.	2180	" , "	4,31	4,05	2,03	1,01
				16.	2200	" , "	4,68	9,23	3,30	1,93
				19.	2260	" , "	4,05	3,29	2,50	1,07
				22.	2340	" , "	3,68	3,00	4,14	0,05
				26.	2450	" , "	3,60	5,50	1,47	0,52
2	S.F.	weiblich	2000	7.	2150	Prod	3,26	5,20	3,99	0,64
				12.	2180	"	4,35	25,40	8,72	1,16
				15.	2250	"	4,43	25,30	5,45	0,28
				18.	2390	"	4,48	24,40	6,03	0,25
				21.	2420	" , Pel	4,55	17,80	6,14	2,05
3	G.E.	männlich	2030	2.	1870	Prod	0,72	2,74	1,99	0,70
				5.	1740	"	2,79	14,60	5,34	1,82
				8.	1770	"	3,82	23,60	3,63	0,49
				11.	1850	"	4,02	6,18	2,03	1,22
				15.	2010	"	4,30	4,99	2,16	1,03
				18.	2090	"	4,54	6,18	1,86	0,34
				21.	2180	" , MM	3,41	4,30	2,94	1,53
				25.	2310	" , "	3,29	5,28	1,49	0,21
				29.	2440	" , "	4,21	4,87	2,46	1,56
4	E.B.	weiblich	2550	10.	2430	BM	5,32	27,60	8,30	0,00
				15.	2400	"	5,38	7,83	2,86	0,61
				19.	2540	"	5,08	4,00	4,52	1,87
				22.	2660	" , Al I	4,72	3,83	2,86	0,55
				26.	2840	" , "	4,35	4,67	4,00	0,89
				29.	2900	" , "	3,90	3,88	3,55	1,55

Tabelle 2 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
5	R.F.	weiblich	1700	3.	1560	Prod	-	2,27	1,59	0,31
				6.	1520	"	2,31	11,50	2,14	0,58
				10.	1630	"	4,77	31,80	3,76	0,49
				13.	1700	"	4,07	33,70	0,49	0,00
				20.	1790	"	4,83	29,60	2,22	0,00
				23.	1870	"	5,06	22,40	2,83	0,24
				27.	2010	"	4,68	10,50	1,13	0,34
				31.	2200	"	4,72	16,78	4,54	0,80
				34.	2290	" , Pel	4,49	19,54	5,81	1,04
				38.	2400	" , "	4,55	16,90	4,09	0,55
				41.	2510	" , "	4,23	4,75	2,51	1,47
				45.	2610	- , "	4,31	4,39	2,83	1,13
6	M.F.	weiblich	1090	27.	1370	Prod	4,73	29,10	4,54	0,00
				31.	1440	"	4,50	29,00	4,97	0,21
				34.	1530	"	4,77	26,77	4,73	0,77
				38.	1600	"	4,56	26,00	3,19	0,37
				41.	1670	"	4,85	26,18	5,19	0,80
				45.	1790	"	4,83	25,70	3,42	0,52
				48.	1860	"	5,23	22,60	3,78	1,16
				52.	1990	"	5,14	9,63	3,70	1,82
				55.	2010	"	4,83	6,35	1,31	0,95
				59.	2110	" , Pel	4,88	4,26	2,29	1,50
				62.	2160	" , "	4,66	4,55	2,76	0,77
				67.	2270	" , "	4,38	4,15	1,60	0,70

Tabelle 2 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
7	B.F.	weiblich	1250	10.	1240	Prod	4,13	12,80	0,22	0,00
				13.	1300	"	3,95	18,00	0,00	0,15
				16.	1350	"	4,40	8,56	1,23	0,18
				23.	1550	"	4,70	29,50	1,31	0,00
				26.	1600	"	4,55	6,82	1,74	0,43
				30.	1710	"	4,73	12,30	2,90	0,31
				34.	1900	"	4,56	10,60	1,45	0,00
				37.	1990	"	4,88	9,06	2,86	1,25
				41.	2130	"	4,88	9,78	2,78	0,70
				44.	2240	"	4,63	8,96	4,50	1,96
				48.	2360	" , Pel	4,30	12,40	4,50	2,26
				51.	2410	" , "	4,21	5,80	2,18	1,14
				55.	2520	" , "	4,01	5,22	1,23	0,80
8	M.K.	weiblich	2020	4.	1890	Prod	1,43	1,99	2,80	0,52
				8.	1950	"	3,64	16,33	1,49	0,12
				11.	1970	"	3,61	6,04	2,22	0,52
				15.	2010	"	4,31	0,20	1,60	0,50
				18.	2020	"	4,29	4,36	1,78	0,18
				22.	2070	"	4,56	3,77	1,82	0,27
				25.	2130	"	4,43	5,54	1,67	0,89
				29.	2240	" , Pel	4,15	5,32	2,69	1,19
				32.	2380	" , "	4,27	4,58	1,31	0,71
9	F.B	männlich	2150	7.	2150	Prod	3,21	23,60	5,11	0,37
				10.	2170	" , MM	3,18	25,63	2,18	0,89
				14.	2260	" , "	3,62	5,18	2,36	1,10
				17.	2370	" , "	3,46	8,15	1,67	0,49

Tabelle 2 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
10	A.S.	weiblich	1200	13.	1390	Prod	4,08	26,60	3,67	0,00
				16.	1460	"	4,44	29,40	5,51	0,31
				20.	1520	"	4,63	30,80	3,48	0,03
				23.	1620	"	4,68	33,00	1,92	0,40
				27.	1700	"	4,77	28,60	3,34	0,15
				30.	1780	"	4,86	25,30	6,90	0,31
				34.	1900	"	5,11	25,40	5,73	0,09
				37.	1960	"	4,95	28,60	6,42	0,21
				42.	2060	"	4,71	24,20	2,72	0,21
				44.	2100	"	4,62	18,10	3,34	0,46
				48.	2150	" , Pel	4,78	13,72	3,04	1,01
				51,	2240	" , "	4,23	9,73	1,63	0,73
				54.	2280	" , "	4,37	7,85	2,07	1,07
				58.	2300	" , "	4,27	6,27	1,13	0,31
				62.	2360	" , "	4,17	5,39	1,85	0,74
11	W.J.	weiblich	2200	3.	2060	Prod	1,43	4,90	2,00	0,64
				7.	2190	"	4,19	25,10	3,09	0,34
				10.	2170	"	4,61	7,19	3,70	1,41
				14.	2210	"	4,70	4,15	3,78	1,32
				17.	2220	" , Pel	4,62	3,51	2,90	0,31
12	S.K.	weiblich	1950	4.	1810	Prod	1,19	2,21	2,25	0,58
				8.	1810	"	4,03	14,30	3,67	1,97
				11.	1870	"	4,53	26,90	4,82	0,00
				16.	2050	"	4,74	24,80	3,48	0,21
				18.	2060	"	4,72	9,36	0,76	0,39
				22.	2160	" , Pel	4,30	5,07	2,50	0,83
				25.	2370	" , "	4,07	4,87	3,59	0,43

Tabelle 2 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
13	G.T.	weiblich	2300	13.	2430	Prod	4,28	23,60	4,00	3,45
				17.	2520	" , Pel	4,58	26,20	3,45	1,30
14	J.R.	männlich	2200	9.	2260	Prod	3,88	23,30	3,88	1,04
				12.	2350	"	4,43	22,90	2,90	1,35
				15.	2480	"	4,23	19,60	3,23	0,61

Tabelle 3

Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Gewicht, Nahrungsart, Eiweißzufuhr, Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel der übrigen Frühgeborenen, die keine Hypertyrosinämie entwickelten.

Tabelle 3

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
1	B.Z.	weiblich	2150	13.	2320	Hum 0	3,86	2,35	4,32	3,10
				16.	2450	"	4,44	0,94	2,32	1,93
				20.	2540	"	4,06	1,46	1,99	0,98
2	E.Z.	männlich	2300	14.	2150	Prod	3,58	1,65	3,74	1,74
				17.	2320	"	4,52	6,18	7,74	1,35
				21.	2440	"	4,62	4,54	4,10	1,28
3	D.R.	weiblich	1900	9.	1790	Hum 0	3,21	4,86	0,95	0,52
				12.	1840	"	3,11	0,79	1,71	0,86
				16.	1970	"	3,50	1,99	0,62	0,24
				19.	2020	"	3,54	1,69	2,90	0,60
				27.	2290	"	3,99	0,92	1,60	0,55
				30.	2330	"	3,94	1,95	1,58	0,89
				33.	2450	"	3,93	2,84	0,94	0,64
4	G.C.	weiblich	1770	28.	1900	Prod	4,97	5,56	7,10	1,38
				31.	1950	"	4,89	2,24	1,92	0,70
				36.	2150	"	4,02	1,33	1,45	0,80
				39.	2210	" , Pel	4,62	3,23	2,76	1,25
				42.	2310	" , "	4,45	3,29	2,76	1,25
				45.	2400	" , "	4,23	2,76	2,65	0,80
				49.	2530	" , "	3,91	1,83	2,98	0,89
5	S.D.	männlich	960	32.	1420	Prod	4,38	5,60	1,20	0,80
				36.	1530	"	4,42	4,30	5,23	2,17
				39.	1640	"	4,45	5,13	1,02	1,25
				44.	1760	"	4,60	4,79	3,48	1,16
				50.	1960	"	4,41	3,14	2,52	1,01
				53.	2010	"	4,70	5,37	5,15	1,71
				57.	2130	"	4,43	3,40	3,02	1,19
				60.	2190	"	4,72	4,58	3,41	1,68

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
5	Fortsetzung			64.	2290	Prod	4,38	8,15	1,42	0,31
				67.	2360	" , Pel	4,26	6,85	1,52	1,31
				71.	2430	" , "	4,49	4,26	3,16	1,53
				74.	2490	" , "	4,33	4,00	1,31	1,01
6	J.S.	weiblich	1700	22.	2000	Prod	4,73	7,34	4,37	1,74
				25.	2170	"	4,36	5,35	4,64	1,65
				29.	2340	" , Pel	4,35	6,45	2,62	0,95
				32.	2400	" , "	4,67	5,52	4,90	1,68
				37.	2520	" , "	4,33	3,96	1,82	0,37
				40.	2580	" , "	4,28	3,66	1,60	0,52
				43.	2680	" , "	4,29	5,00	1,78	0,46
				46.	2730	" , "	4,17	4,50	1,93	0,67
7	A.M.	männlich	1350	32.	1800	Hum 0	4,08	4,92	2,28	0,67
				35.	1920	"	3,82	0,40	6,74	2,51
				39.	1890.	Prod	3,58	1,43	2,50	1,50
				42.	2050	"	3,95	5,52	2,58	0,49
				47.	2270	" , Pel	4,52	3,02	1,74	1,07
				50.	2340	" , "	4,21	3,80	1,38	0,52
				53.	2480	" , "	3,94	4,64	1,38	0,52
				56.	2510	" , "	3,90	4,60	2,96	1,74
8	S.T.	weiblich	1660	10.	1670	Hum 0	3,17	3,23	2,84	1,19
				13.	1760	"	3,75	1,68	4,20	1,68
				17.	1900	"	4,24	2,48	1,89	0,74
				20.	1990	"	4,04	1,93	2,32	0,70
				25.	2120	"	4,17	4,77	1,56	0,15
				28.	2200	"	3,66	2,46	4,10	1,71
				31.	2280	"	3,53	2,52	0,00	0,00
				34.	2350	"	3,99	2,76	2,61	1,01

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
9	A.H.	weiblich	2100	17.	2100	Prod	4,51	4,13	3,02	0,46
				24.	2270	"	4,17	6,85	3,34	1,19
				27.	2320	"	4,11	3,00	3,45	1,28
				32.	2510	"	4,80	4,10	1,28	0,89
10	H.J.	weiblich	1950	4.	1810	Prod	1,68	3,88	2,64	0,34
				7.	1820	"	3,71	3,85	2,61	0,34
				11.	1940	"	4,41	2,84	2,14	1,10
				14.	1930	"	4,90	5,90	3,16	1,50
				19.	2120	"	4,46	4,15	2,56	0,80
				22.	2180	"	4,33	4,78	1,66	0,06
				25.	2240	"	4,68	2,78	4,40	1,41
				28.	2330	" , Pel	4,46	4,60	2,50	0,95
				32.	2450	" , "	4,15	6,38	1,38	0,49
11	H.S.	männlich	1900	3.	1880	Hum 0	0,61	1,99	1,85	0,92
				17.	2350	"	3,42	1,67	1,96	0,61
				21.	2550	"	3,50	2,17	2,65	0,76
12	M.L.	weiblich	1955	2.	1880	Hum 0	0,61	1,88	2,69	1,93
				6.	1920	"	2,42	3,23	2,18	0,03
				10.	2080	"	3,65	2,74	2,95	0,98
				13.	2170	"	3,77	2,68	0,94	0,12
				16.	2240	"	3,65	2,29	4,50	2,18
				20.	2320	"	3,87	3,00	1,92	0,80
				24.	2390	"	4,40	1,67	3,27	0,89
				27.	2450	"	4,96	4,21	1,63	0,55
				30.	2620	"	4,95	3,92	1,20	1,22

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
13	C.K.	männlich	1300	24.	1660	Prod	4,57	2,46	4,35	2,45
				29.	1830	"	4,87	0,54	1,72	0,43
				32.	1920	"	4,78	2,40	3,59	1,32
				35.	2050	"	4,48	10,10	4,90	2,08
				38.	2130	"	5,49	3,36	2,18	0,47
				41.	2280	"	5,13	2,82	3,16	0,80
				45.	2330	" , Pel	4,73	3,96	1,78	0,73
				48.	2400	" , "	4,82	4,15	2,36	1,25
				52.	2510	" , "	4,46	4,54	1,27	0,46
				56.	2640	" , "	4,81	4,58	4,76	0,55
14	J.E.	männlich	1950	2.	1820	Hum O	0,38	1,43	1,60	0,21
				8.	1710	"	3,36	2,36	1,31	0,28
				11.	1700	"	3,79	2,59	1,92	0,43
				15.	1950	"	3,77	2,78	1,45	0,73
				18.	2020	"	3,98	2,38	1,92	0,82
				21.	2160	" , MM	3,26	1,07	3,45	1,02
				25.	2320	" , "	2,94	2,14	1,63	0,24
				29.	2570	" , Pel	3,64	1,43	1,85	1,68
15	K.L.	männlich	1750	18.	1590	Prod	4,76	3,85	2,10	0,06
				21.	1640	"	4,12	3,00	2,54	1,34
				26.	1750	"	4,63	3,46	4,86	1,32
				29.	1800	"	4,80	2,71	2,03	0,37
				32.	1900	"	4,55	5,07	1,96	0,70
				35.	1970	"	4,80	2,91	2,43	0,92
				39.	2130	"	4,43	2,22	1,46	0,58
				42.	2240	"	4,68	6,92	3,25	0,03
				45.	2340	"	4,83	2,40	3,38	1,56
				49.	2510	" , Pel	4,70	5,09	2,43	0,89

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
16	E.W.	männlich	2000	7.	1940	Hum O	2,37	0,79	4,48	2,72
				12.	1880	" , MM	3,06	2,36	2,22	0,95
				15.	1900	" , "	3,03	0,97	1,99	1.16
				18.	1970	" , "	2,92	3,22	0,44	0,06
				21.	2000	"	3,45	3,10	0,44	0,46
				25.	2060	"	3,68	2,36	1,74	0,95
				32.	2180	Prod	4,47	4,17	2,13	0,83
				36.	2220	"	4,73	2,63	2,03	0,83
				39.	2260	"	5,00	3,21	1,92	0,55
				42.	2300	"	5,26	1,30	1,13	0,40
				46.	2450	"	5,28	6,75	3,74	1,74
				49.	2530	"	5,12	4,95	3,20	1,25
17	Ro.F.	weiblich	1700	3.	1630	-	-	1,91	0,78	0,37
				6.	1580	Hum O	1,89	4,54	1,09	0,03
				10.	1660	"	3,74	3,83	0,98	0,46
				13.	1720	"	3,52	3,64	2,47	0,90
				17.	1800	"	4,08	3,83	1,45	0,92
				20.	1920	"	3,82	3,34	0,98	0,35
				23.	2070	"	3,89	2,93	3,12	0,91
				27.	2140	"	3,77	4,55	2,80	0,89
				31.	2240	"	3,96	2,70	1,60	0,80
				34.	2350	"	4,33	2,73	2,83	1,22
				38.	2430	"	4,17	3,14	2,25	1,11
18	H.F.	männlich	1150	27.	1240	Prod	5,01	3,92	4,68	1,65
				31.	1330	"	4,67	9,65	3,60	0,95
				39.	1570	"	4,64	4,86	2,07	0,77
				42.	1630	"	4,97	5,98	4,61	1,90
				45.	1720	"	4,71	7,05	2,34	0,77
				48.	1810	"	4,78	8,97	1,45	0,31
				52.	1900	"	4,55	5,38	2,90	0,15
				55.	2050	"	4,61	5,39	0,81	1,22
				62.	2260	" , Pel	4,08	5,82	1,78	0,77

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
18	Fortsetzung			66.	2330	Prod, Pel	4,01	6,25	1,13	1,01
				69.	2430	" , "	4,28	5,45	2,47	0,89
				73.	2510	" , "	4,51	5,03	2,14	0,73
				76.	2620	" , "	4,22	4,73	3,12	1,22
				80.	2750	" , "	4,25	4,76	3,52	0,69
19	J.S.	männlich	1710	3.	1640	Hum 0	0,69	1,22	1,67	0,21
				7.	1750	"	2,76	0,86	1,70	0,67
				10.	1770	"	3,38	2,08	1,78	0,43
				14.	1860	"	3,36	1,41	3,08	1,44
				17.	1970	"	3,74	1,99	1,06	0,28
				21.	2100	"	3,83	4,06	0,98	0,36
				24.	2220	"	3,61	2,12	0,73	0,55
				28.	2440	"	3,63	2,80	2,10	0,95
				31.	2590	"	3,72	2,82	2,36	1,26
20	S.R.	weiblich	2120	2.	2020	-	-	1,22	1,67	0,21
				6.	2020	Prod	2,70	5,20	0,94	0,00
				9.	2100	"	3,98	2,61	1,34	0,18
				13.	2090	"	4,00	4,08	3,32	0,37
				16.	2100	"	3,98	2,22	2,54	0,89
				20.	2190	"	4,43	3,69	2,51	0,83
				23.	2220	"	4,68	3,21	1,05	0,89
				30.	2430	" , Pel	5,20	5,43	2,46	0,96
				34.	2560	" , "	4,20	2,16	3,30	0,83
21	M.T.	weiblich	2060	1.	2060	-	-	0,83	2,25	1,14
				5.	2050	Hum 0	2,49	3,21	0,15	0,28
				8.	2150	"	3,85	3,83	1,63	0,63
				12.	2320	"	3,94	1,84	1,63	0,61
				15.	2410	"	4,01	1,46	2,32	1,11

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/Kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
22	C.K.	weiblich	1640	4.	1610	Prod	0,64	3,81	1,05	0,40
				8.	1600	"	4,22	3,70	1,95	0,56
				15.	1740	"	4,66	4,52	1,63	0,37
				18.	1780	"	4,55	2,30	2,40	0,86
				22.	1900	"	4,55	4,06	1,89	0,67
				25.	1970	"	4,74	7,41	3,92	0,67
				29.	2080	"	4,49	3,42	0,40	0,31
				32.	2160	" , Pel	4,32	2,69	1,99	0,58
				36.	2240	" , "	4,74	4,19	2,43	0,89
				39.	2280	" , "	4,31	4,27	0,79	0,55
				43.	2400	" , "	4,10	2,10	3,02	0,92
23	B.A.	männlich	1900	4.	1730	Hum 0	1,20	2,98	0,87	0,34
				8.	1770	"	3,64	0,24	2,14	0,55
				11.	1870	"	3,45	2,82	1,78	0,89
				15.	1960	"	3,52	2,59	1,71	0,52
				18.	1980	"	4,06	3,04	1,49	0,52
				22.	2070	"	3,89	2,23	1,74	0,80
				25.	2170	"	3,71	1,33	2,80	1,54
				29.	2330	"	3,87	2,29	1,71	0,83
				32.	2450	"	3,95	3,87	1,13	0,76
24	B.L.	weiblich	2100	11.	2180	Prod	3,72	4,52	1,56	0,67
				14.	2250	"	4,20	3,26	2,10	1,01
				18.	2330	"	4,43	2,95	3,37	1,44
				21.	2480	" , Pel	4,45	2,35	6,29	2,82
				25.	2660	" , "	4,71	3,64	0,51	0,46

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
25	J.N.	männlich	1100	35.	1400	Prod	4,63	7,83	0,00	0,55
				39.	1520	"	4,30	6,30	3,38	0,98
				42.	1550	"	4,70	5,19	2,43	1,07
				46.	1650	"	4,32	7,93	3,12	0,77
				49.	1720	"	4,70	7,55	3,85	1,56
				53	1880	"	4,59	9,77	2,00	0,40
				56.	2010	" , Pel	4,78	8,77	2,26	0,89
				60.	2100	" , "	4,31	5,05	2,25	0,89
				63.	2170	Al I, "	4,52	7,24	1,92	0,92
				67.	2340	" , "	4,53	5,43	1,74	0,83
				70.	2430	" , "	5,20	6,13	2,58	0,89
26	G.S.	weiblich	2000	8.	1920	Hum 0	3,47	3,36	1,74	0,46
				12.	1930	"	3,70	1,58	1,27	0,52
				15.	2010	"	3,55	2,19	2,85	1,21
				19.	2100	"	3,84	2,53	1,72	0,60
				22.	2150	"	3,96	2,67	1,09	0,70
				26.	2260	"	3,77	5,26	4,10	1,44
				29.	2360	"	4,11	2,42	1,45	0,43
27	F.B.	männlich	1850	8.	1980	Hum 0	3,48	2,57	1,56	0,58
				11.	1990	-	-	3,02	0,15	0,27
				15.	2090	Prod	4,65	5,03	3,53	1,16
				18.	2110	"	2,30	2,26	0,58	0,18
				22.	2250	"	4,80	6,93	1,05	0,25
				25.	2360	"	4,82	3,86	2,40	0,70
				29.	2480	"	4,78	4,64	2,32	1,13

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
28	K.K.	weiblich	2200	4.	2050	Prod	1,32	1,93	1,65	1,23
				7.	2150	"	3,26	5,64	1,63	0,95
				11.	2310	"	3,74	7,30	0,89	0,33
				14.	2320	"	4,07	7,00	1,49	0,43
				18.	2300	"	4,47	3,35	2,14	1,25
				21.	2370	"	2,28	3,16	1,20	0,55
				25.	2450	"	4,63	5,56	2,27	0,40
				28.	2500	"	4,54	4,09	1,71	0,43
29	S.S.	weiblich	1620	9.	1830	Prod	0,74	1,48	1,42	0,43
				12.	1810	"	4,78	3,76	2,00	0,76
				20.	2010	"	4,30	2,78	1,36	0,61
				23.	2100	"	4,64	4,50	0,76	0,58
				27.	2190	" , Pel	4,51	4,26	1,20	0,94
30	K.-J.L.	männl.	2350	2.	2180	Prod	0,74	1,48	1,42	0,43
				5.	2090	"	2,71	4,72	2,43	1,38
				9.	2180	" , MM	3,17	2,46	1,09	0,52
				12.	2140	" , "	3,23	2,48	1,96	0,37
				16.	2240	" , "	3,27	3,12	2,58	0,64
31	A.J.	männlich	2000	8.	1830	Hum 0	3,66	4,56	1,38	0,20
				11.	1890	"	3,90	2,65	3,03	1,38
				15.	1930	"	3,83	3,06	4,00	1,47
				18.	2030	"	4,08	4,26	0,36	0,37
				22.	2150	"	4,17	3,60	0,18	0,01
32	C.S.	männlich	2200	2.	2190	-	-	5,11	4,00	0,67
				6.	2100	Hum 0	2,52	8,55	1,13	0,37
				9.	2150	"	3,75	4,66	1,82	0,21

Tabelle 3 Fortsetzung

Fall	Pat.	Geschlecht	Geburtsgewicht	Alter (Tag)	Gewicht	Nahrung	g EW/kg/Tag	mg % Tyrosin	mg % Phenylalanin	mg % Tryptophan
33	S.K.	männlich	1900	4.	1810	Hum 0	1,02	2,52	2,83	2,50
				8.	1880	"	3,32	1,99	0,37	0,80
				11.	1960	"	3,87	2,87	0,00	0,34
				16.	2100	"	3,94	2,63	1,23	0,34
				18.	2080	"	3,98	2,33	0,91	0,43
				22.	2230	" , Pel	4,02	2,57	1,78	0,58
				25.	2230	" , "	4,08	4,40	2,47	0,40
34	B.S.	weiblich	1710	4.	1530	Hum 0	1,20	2,82	2,18	0,55
				11.	1670	"	3,72	4,56	0,80	0,83
				14.	1720	"	3,88	2,93	3,01	0,80
				18.	1790	"	3,71	2,14	1,31	0,28
				21.	1890	"	3,89	2,87	1,44	0,61
				25.	2040	"	3,61	3,21	1,49	0,86
35	B.B.	männlich	1490	45.	2210	Prod, Pel	4,17	3,72	3,55	1,56
				49.	2350	" "	4,30	3,68	2,29	0,52
				52.	2390	" , "	4,23	4,02	2,54	0,61
				57.	2530	" , "	4,64	5,00	2,96	1,10
				60.	2640	" , "	4,45	4,83	3,30	0,64
				63.	2810	" , "	4,38	7,42	1,23	0,25
36	G.S.	männlich	1890	10.	1840	Hum 0	3,37	1,71	1,70	0,98
				15.	2030	"	4,07	2,98	2,29	1,04
				21.	2200	"	3,66	1,97	1,05	0,34
				24.	2300	"	3,90	1,24	0,22	0,24
				28.	2430	"	3,69	3,62	1,82	1,19

V. Diskussion

Die im vorigen Abschnitt mitgeteilten Ergebnisse werfen eine Reihe von Fragen auf, die sowohl mit dem Stoffwechsel der untersuchten zyklischen Aminosäuren als auch mit der Ernährung des Frühgeborenen in Beziehung stehen. Hypertyrosinämien als ein Ausdruck der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener sind seit etwa 10 Jahren bekannt. Die Schwierigkeit der Blutspiegelbestimmung (säulenchromatographische Analyse oder Extraktionstechnik von Udenfried 1957) waren jedoch bisher dafür verantwortlich, daß überwiegend Einzelbestimmungen bei verschiedenen Frühgeborenen und nur selten Mehrfachbestimmungen bei einem Frühgeborenen vorlagen. Auf Grund der bisherigen Ergebnisse wußte man, daß Hypertyrosinämien zwischen der 1. und der 8. Lebenswoche vorkommen. Wie sich jedoch das einzelne Frühgeborene hinsichtlich seines Tyrosinspiegels individuell während der ersten Lebenswochen verhält, wurde erstmalig durch die hier mitgeteilten Untersuchungen an einer größeren Anzahl Kinder bestimmt. Durch häufige Blutspiegelbestimmungen in kurzen Abständen ließ sich ein Bild über die Häufigkeit und Dauer dieser Veränderung gewinnen.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Blutspiegelerhöhung in den meisten Fällen nur ein sehr kurzes Ereignis ist. Sie beginnt gewöhnlich am Ende der ersten Lebenswoche und dauert einige Tage bis 2 Wochen. Neben diesen sehr kurzen Hypertyrosinämien kommen jedoch auch prolongierte Verlaufsformen vor (Fall Nr. 5, 6, 7 und 10, Tabelle 2), bei denen die Blutspiegelerhöhung bis zu 2 Monaten anhalten kann.

Die Häufigkeit dieser Hypertyrosinämien betrug in unserem Untersuchungsgut 27 %. Es handelt sich bei diesem Wert sicher um einen Minimalwert, da die Blutspiegeluntersuchung einiger Frühgeborener erst so spät begonnen wurde, daß die Spiegelerhöhung bereits wieder abgeklungen sein konnte. Von den 35 Kindern, bei denen die Untersuchungen vor dem 11. Lebenstag begonnen wurden (Abb. 18), hatten 11 eine Hypertyrosinämie über 10 mg %, das sind 31,5 %. Diese Häufigkeit dürfte für unser Krankengut und

für unsere Ernährung repräsentativ sein. Angaben aus der Literatur zu dieser Frage (La Du und Mitarbeiter 1963: 25 %, Ghadimi und Pecora 1964: 36 %, Hsia und Mitarbeiter 1962: 43 %, Mathews und Partington 1964: 35 %) lassen sich nur bedingt mit den in dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnissen vergleichen, da die Eiweißzufuhr über der unsrigen lag.

Wesentlich ist auch unser Befund, daß Hypertyrosinämien bereits auftreten können, wenn die Eiweißzufuhr unter 4 g/kg/Tag liegt (siehe Tabelle 2: Fall Nr. 3 am 3. und 8. Tag; Fall Nr. 5 am 6. Tag; Nr. 7 am 13. Tag; Nr. 8 am 8. Tag; Nr. 9 am 7. und 10. Tag; und Nr. 14 am 9. Tag). Bisher war angenommen worden, daß erst eine Eiweißzufuhr über 4 bzw. 5 g/kg/Tag zu dieser Stoffwechselstörung führen kann. Daher scheint die Zusammensetzung der Nahrung von Bedeutung zu sein, denn keines der Kinder, die Humana O (R), eine adaptierte Milch mit 2,3 % Eiweißgehalt bekamen, wies einen erhöhten Tyrosinspiegel auf. Alle Kinder, mit Ausnahme eines, die eine Hypertyrosinämie ausbildeten, wurden mit Prodiäton (R) (Eiweißgehalt 2,7 %) ernährt. Die einzige Ausnahme erhielt Eledon (R). Ob der unterschiedliche Eiweißgehalt der Milchen allein die Ursache darstellt, warum in einer Gruppe keine, in der anderen Gruppe fast alle Tyrosinstoffwechselstörungen auftraten, muß noch offen bleiben. Soweit die Analyse der bisher gewonnenen Daten eine Aussage zuläßt, ist diese Erklärung nicht sehr wahrscheinlich. Da der Vitamin C-Gehalt von Humana O (R) sechsmal höher als der des Prodiäton (R) ist, muß man auch an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Vitamin C-Zufuhr und der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener denken. Ob dieser wirklich besteht, kann auf Grund der hier vorliegenden Ergebnisse nicht entschieden werden.

Bemerkenswert scheint die Tatsache, daß das Gedeihen der Kinder zur Zeit des erhöhten Tyrosinblutspiegels nicht beeinträchtigt war. Toxische Symptome, wie sie an Ratten während der Fütterung mit Tyrosin-angereicherter Nahrung beobachtet wurden, wurden nicht gesehen. Allerdings ist es durchaus möglich, daß diskrete Symptome der Beobachtung entgangen sein können. Zur Zeit läßt sich auch noch nicht erkennen, ob die Hypertyrosin-

ämie Folgeerscheinungen im späteren Leben hinterläßt. Da eine gewisse Analogie zwischen der Phenylketonurie und der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener hinsichtlich der Metaboliten und der Spiegelerhöhung jeweils einer zyklischen Aminosäure besteht, war bereits früher der Verdacht geäußert worden, daß die Tyrosinstoffwechselstörung einen schädlichen Einfluß auf das sich entwickelnde Gehirn ausübe. Beweise für diese Hypothese stehen zur Zeit noch aus. Die Tatsache, daß bei einem von Menkes und Jervis beschriebenen Kind (1963) zur Zeit der Hypertyrosinämie Krämpfe auftraten, kann allein diese Hypothese nicht stützen, da auch andere Ursachen in dem von Menkes beschriebenen Fall die Krämpfe bedingt haben können. Die kurzfristige Blutkonzentrationserhöhung, die wir an 10 Kindern beobachten konnten, dürfte kaum schwerwiegende Folgen nach sich ziehen. Bedeutsamer, falls überhaupt eine solche Beziehung besteht, scheint die langdauernde Hypertyrosinämie bei fast einem Drittel der betroffenen Kinder (4 von 14) zu sein. Es wäre angebracht, bei diesen Kindern die geistige Entwicklung zu kontrollieren.

Eine eindeutige Beziehung zwischen dem Geburtsgewicht und der Entwicklung einer Tyrosin-Intoleranz ließ sich, wie aus Abbildung 18 hervorgeht, nicht eruieren. Allerdings hatten die Kinder mit einer prolongierten Hypertyrosinämie ein relativ niedriges Geburtsgewicht (1090 - 1700 g). 3 andere sehr kleine Frühgeborene (Tabelle 3: Nr. 5, 18 und 25) wiesen jedoch keine extrem hohen Spiegel auf. Bei ihnen war auffällig, daß sie noch im Alter von 2 - 3 Monaten zu leicht erhöhten Werten, knapp unter 10 mg %, neigten, während die meisten Frühgeborenen in diesem Alter bereits Normalwerte zeigten. Geringe Tyrosinspiegelerhöhungen bei den Frühgeborenen, die nicht mit excessiv hohen Konzentrationen reagierten, waren oft zu finden (siehe Tabelle 3: Nr. 3 am 9. Tag; Nr. 20 am 5. und 8. Tag; Nr. 24 am 11. Tag; Nr. 28 am 5. Tag; Nr. 31 am 8. Tag und Nr. 32 am 6. Tag). Eine Schwäche des oxydativen Abbaus des Tyrosins scheint also um den 10. Lebenstag bei Frühgeborenen eine übliche Erscheinung zu sein. Sehr merkwürdig ist jedoch die Tatsache, daß bei Frühgeborenen die maximal erreichte Tyrosinkonzentration entweder unter 10 mg% bleibt oder über 20 mg % ansteigt. Zwischenwerte wurden kaum

gesehen. Wir fanden also wie Mathews und Partington (1964) eine bimodale Verteilung der Tyrosinkonzentration im Blut.

Die Phenylalaninhydroxylase, die in der fötalen Leber von Mensch, Ratte und Kaninchen in aktiver Form nicht nachzuweisen ist (Kenney und Mitarbeiter 1958, Kenney und Kretchmer 1959), scheint bei den meisten Menschen wenige Tage nach der Geburt ihre volle Aktivität zu erreichen. Keines unserer Frühgeborenen zeigte über längere Zeit erhöhte Phenylalaninkonzentrationen im Blut. Ob die leicht erhöhten Phenylalaninkonzentrationen bei einem Teil der hypertyrosinämischen Kinder auf einer verzögerten Reifung der Phenylalaninhydroxylase beruhen oder durch die Anhäufung von Tyrosin im Blut bedingt sind, läßt sich zur Zeit nicht sagen.

Auf Grund der zahlreichen Messungen (387) kann man den normalen Konzentrationsbereich des Phenylalanin beim Frühgeborenen abschätzen. In den ersten Lebenstagen können Überschneidungen hinsichtlich der Blutkonzentrationen mit denen bei Phenylketonurikern vorkommen. In keinem Fall wurde jedoch eine höhere Phenylalaninkonzentration als 9 mg % gemessen. Der Blutspiegel bei Patienten mit Phenylketonurie überschreitet jedoch im allgemeinen bald diesen normalen Grenzwert.

Da bei etwa einem Drittel der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g Hypertyrosinämien auftraten, ist anzunehmen, daß die Eiweißzufuhr und eventuell die Vitamin C-Zufuhr mit der Nahrung nicht optimal war. Auf Grund unserer Untersuchungen findet man bereits Hypertyrosinämien, wenn die Eiweißzufuhr 2,31 g/kg/Tag beträgt. Selbst wenn man die offenbar seltenen Fälle herausnimmt, bei denen sich eine Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener bereits bei einer Eiweißzufuhr unter 3 g/kg/Tag einstellt, so ist eine Eiweißzufuhr in den ersten 3 Wochen nach der Geburt über 4 g/kg/Tag nicht gerechtfertigt. Eine Zufuhr von etwa 3 - 3,5 g/kg/Tag verhindert bei den meisten Frühgeborenen die Entstehung einer Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener und reicht sicher aus, gutes Gedeihen zu ermöglichen.

VI. Zusammenfassung

1. Bei 21 nüchternen Erwachsenen wurden die durchschnittlichen Blutkonzentrationen von Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan bestimmt.

2. Von 50 Frühgeborenen wurden insgesamt 387 Blutproben entnommen und die Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel im Blut bestimmt. Die gefundenen Werte wurden in Beziehung gesetzt zum Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Gewicht, zur Nahrungsart und Eiweißzufuhr.

3. Von den 50 untersuchten Kindern entwickelten 14 eine Hypertyrosinämie.

4. Die Hypertyrosinämie war gewöhnlich ein vorübergehendes Ereignis. Sie bildete sich meistens am Ende der ersten Woche aus und verschwand spätestens in der dritten. 4 Fälle zeigten jedoch einen prolongierten Verlauf.

5. Eine Hypertyrosinämie entstand auch bei einer geringeren Eiweißzufuhr als 4 g/kg/Tag.

6. Die Tyrosinkonzentration zeigte bei Frühgeborenen eine bimodale Verteilung der Konzentrationen. Entweder blieb sie unter 8 mg %, oder sie stieg über 20 mg % an.

7. An Hand der zahlreichen Bestimmungen ließ sich der normale Streubereich der Blutkonzentrationen von Phenylalanin und Tryptophan am Frühgeborenen abschätzen. Er war bei beiden Aminosäuren größer als beim Erwachsenen.

VII. Literaturverzeichnis

Aberhalden, E. und Kankeleit, O.: Experimentelle Erzeugung von Krystallinfarkten in der Niere. Z.ges.exp.Med. 5, 173, 1917

Auerbach, V.H., Di George, A.M., Brigham, M.P. und Dobbs, J.M.: Delayed maturation of tyrosine metabolism in a full-term sibling of a child with phenylketonuria. J. Pediat. 62, 938, 1963

Auerbach, V.H. und Waisman, H.A.: Tryptophan peroxidase, histidase, and transaminase activity in the liver of the developing rat. J. Biol.Chem. 234, 304, 1959

Auricchio, S., Quagliariello, E. und Rubino, A.: On the presence of metabolites of the tryptophan-nicotinic acid chain in the urine of sucklings during the first month of life. Helv. Paed. Acta 15, 479, 1960

Baber, M.D.: A case of congenital cirrhosis of the liver with renal defects akin to those in the Fanconi syndrome. Arch.Dis.Childh. 31, 336, 1956

Bernheim, M., Monnet, F., François, R., Larbre, F. und Fleurette, M.: Cirrhose congénitale familiale avec tubulopathie. Pédiatrie 17, 561, 1962, cit. bei Gentz

Berry, H.K. und Sutherland, B.S.: Tyrosinosis in an infant. Amer. J.Dis.Child. 100, 2, 571, 1960

Bloxam, H.B., Day, M.G., Gibbs, N.K. und Woolf, L.T.: An inborn defect in the metabolism of tyrosine in infants on a normal diet. Biochem.J. 77, 320, 1960

Cornblath, M.S., Wrybregt, S.H. und Baëns, G.S.: Studies in carbohydrate metabolism in the newborn infant. VII Tests of carbohydrate tolerance in premature infants. Pediatrics 32, 1007, 1963

van Creveld, S.: Levercirrhose en hydronephrose. Maandschr. Kindergeneesk. 3, 504, 1933/34, cit. bei Gentz

Dannenberg, H.: Ueber die Ultraviolettabsorption der Proteine. Angew. Chem. 63, 208, 1951

Etzwiler, D.D., McNamarra, H., Kretchmer, H. und Levine, S.Z.: The effect of corticotropin on the renal clearance of tyrosine and parahydroxyphenylpyruvate in premature infants. Amer. J. Dis. Child. 94, 541, 1957

Felix, K., Leonhard, G. und Glasenapp, L.: Über Tyrosinosis. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 287, 141, 1951

Fritzell, S., Jagenburg, O.R. und Schnürer, L.B.: Familiar cirrhosis of the liver, renal tubular defects with rickets and impaired tyrosine metabolism. Acta Paediat. 53, 18, 1964

Gabuzda, G.J.R.: Effect of citrovorum factor upon tyrosine metabolism in human scurvy. Proc.Soc. Exptl.Biol.Med. 81, 62, 1952

Gaines, D.S., Boqist, H.P. und Williams, W.L.: Certain relationships between pteroyl glutamic acid, citrovorum factor, and cortisone. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 77, 247, 1951

Gentz, J., Jagenburg, R. und Zetterström, R.: Tyrosinemia. J.Pediat. 66, 670, 1965

Ghadimi, H. und Pecora, P.: Plasma amino acids after birth. Pediatrics 34, 182, 1964

Goswani, M.N.D. und Knox, W.E.: Developmental changes of p-hydroxyphenylpyruvate-oxidase activity in mammalian liver. Biochim. Biophys. Acta 50, 35, 1961

Goswani, M.N.D. und Knox, W.E.: An evaluation of the role of ascorbic acid in the regulation of tyrosine metabolism. J.Chron.Dis. 16, 363, 1961

Govan, C.D.Jr. und Gordon, H.H.: The effect of pteroyl glutamic acid on the aromatic amino acid metabolism of premature infants. Science 109, 332, 1949

Gros, H. und Kirnberger, E.J.: Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn. Klin. Wschr. 32, 115, 1954

Guild, H.G., Pierce, J.A. und Lilienthal, J.L.: An unfamiliar rachitic syndrome. Amer.J.Dis.Child. 54, 1186, 1937, cit. bei Gentz

Hager, S.E., Gregerman, R.J. und Knox, W.E.: p-Hydroxyphenyl-pyruvate oxidase of liver. J. Biol. Chem. 225, 935, 1957

Halvorssen, S. und Gjessing, L.K.: Studies on tyrosinosis: 1, effect of low-tyrosine and low-phenylalanine diet. Brit.Med.J. 1, 1171, 1964

Hsia, D.Y., Litwack, M., O-Flynn, M. und Jakovic, S.: Serum phenylalanine and tyrosine levels in the newborn infant. New England J. Med. 267, 1067, 1962

Huisman, T.H.J. und Jonxis, J.H.P.: Some investigations on the metabolism of phenylalanine and tyrosine in children with vitamin C-deficiency. Arch.Dis.Childh. 32, 77, 1957

Keith, C.K., Broach, W.J., Warren, D., Day, P.L. und Totter, J.R.: Xanthine oxidase and tyrosinase in the liver of chicks receiving graded levels of dietary pteroylglutamic acid. J. Biol. Chem. 176, 1095, 1948

Kenney, F.T.: On the nature of adrenocorticoid-induced in tyrosine-α-ketoglutarate transaminase activity of rat liver. Biochem.Biophys.Res.Comm. 2, 333, 1960

Kenney, F.T.: Induction of tyrosine-α-ketoglutarate transaminase in rat liver IV. Evidence for an increase in the rate of enzyme synthesis. J. Biol. Chem. 237, 3495, 1962

Kenney, F.T. und Flora, R.M.: Induction of tyrosine- keto-glutarate transaminase in rat liver. I. Hormonal nature. J. Biol. Chem. 236, 2699, 1961

Kenney, F.T. und Kretchmer, N.: Hepatic metabolism of phenyl-alanine during development. J. Clin. Invest. 38, 2189, 1959

Kenney, F.T., Reem, G.H. und Kretchmer, N.: Development of phenylalanine hydroxylase in mammalian liver. Science 127, 86, 1959

Knox, W.E.: Two mechanism with increase in vivo the liver tryptophan peroxidase activity: specific enzyme adaption and stimulation of the pituitary-adrenal system. Brit. J. Exper. Pathol. 32, 462, 1951

Knox, W.E. in W.D. Mc Elroy und H.B. Glass (Hrsg.): A symposium on amino acid metabolism. John Hopkins Press, Baltimore, 1955, S. 836

Knox, W.E. und Goswani, M.N.D.: The mechanism of p-hydroxyphenylpyruvate accumulation in guinea pigs fed tyrosine. J. Biol. Chem. 235, 2662, 1960

Knox, W.E., Goswani, M.N.D. und Lynch, R.D.: The induction of tyrosyluria in young rats. Ann. N.Y. Acad. Sci. 111, 212, 1963

Knox, W.E., Linder, M.C., Lynch, R.D. und Moore, C.L.: The enzymatic basis of tyrosyluria in rats fed tyrosine. J. Biol. Chem. 239, 3821, 1964

Kotake, Y., Matsuoka, Z. und Okagawa, M.: Ueber die Desaminierung des Tyrosins im tierischen Organismus. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 122, 166, 1922

Kretchmer, N.: Metabolic and enzymic changes during development in "Physiology of prematurity", S. 11, J.T. Lanman, Hrsg. Josiah Macy Foundation, 1958

Kretchmer, N., Levine, S.Z. und McNamarra, H.: The in vitro metabolism of tyrosine and its intermediates in the liver of premature infants. Amer. J. Dis. Child. 93, 19, 1957, cit. bei Gentz

Kretchmer, N., Levine, S.Z., McNamarra, H. und Barnett, H.L.: Certain aspects of tyrosine metabolism in young. I. The development of the tyrosine oxidizing system in human liver. J. Clin. Invest. 35, 236, 1956

La Du, B.N.: Tyrosinosis in "The metabolic basis of inherited diseases", S. 383. Hrsg.: Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B. und Frederickson, D.S., New York 1960, McGraw Hill Company

La Du, B.N., Howell, R.R., Michael, P.J. und Sober, E.K.: A quantitative micromethod for the determination of phenylalanine and tyrosine in blood and its application on the diagnosis of phenylketonuria in infants. Pediatrics 32, 39, 1963

La Du, B.N. und Michael, P.J.: An enzymatic spectrophotometric method for the determination of phenylalanine in blood. J. Lab. Clin. Med. 55, 491, 1960

La Du, B.N. und Zannoni, V.G.: The tyrosine oxidation system of liver. II Oxidation of p-hydroxyphenylpyruvic acid to homogentisic acid. J. Biol. Chem. 217, 777, 1955

La Du, B.N. und Zannoni, V.G. The tyrosine oxidation system of liver. III. Further studies on the oxidation of p-hydroxyphenylpyruvic acid. J. Biol. Chem. 219, 273, 1956

La Du, B.N. Jr. und Greenberg, D.N.: Ascorbic acid and the oxidation of tyrosine. Science 117, 111, 1953

Lelong, M., Alagille, D., Gentil, Cl., Colin, J., le Tan, V. und Gabilan, J.-C.: Cirrhose congénitale et familiale avec diabète phospho-gluco-aminé, rachitisme vitamino-résistant et tyrosinurie massive. Etude métabolique et anatomique. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 8, 37, 1963, cit. bei Gentz

Lelong, M., Alagille, D., Tan Vinh, L., Colin, J., Roux, M., Gentil, C. und Gabilan, J.-C.: Cirrhose congénitale et familiale, rachitisme vitamino-résistant avec diabète phospho-gluco-aminé, hépatome terminale. Pédiatrie 16, 221, 1961, cit. bei Gentz

Levine, S.Z.: Discussion at the meeting of the American Pediatric Society, Skytop, Pa., April 28, 1939, Amer. J. Dis. Child. 58, 674, 1939

Levine, S.Z.: Tyrosine and phenylalanine metabolism in infants and the role of vitamin C. Harvey Lectures 1946-1947, ser. 42, S. 303, 1947, Lancaster, Science Press

Levine, S.Z., Gordon, H.H. und Marples, E.: A defect in the metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants. II. Spontaneous occurence and eradication by vitamin C. J. Clin. Invest. 20, 209, 1941

Levine, S.Z., Marples, E. und Gordon, H.H.: A defect in the metabolism of aromatic amino acids in premature infants. I. The role of vitamin C. Science 90, 620, 1939

Levine, S.Z., Marples, E. und Gordon, H.H.: A defect in the metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants. I. Identification and assay of intermediary products. J. Clin. Invest. 20, 199, 1941

Lin, E.C.C. und Knox, W.E.: Adaptation of the rat liver tyrosine-α-ketoglutarate transaminase. Biochim. Biophys. Acta 26, 85, 1957

Mathews, J. und Partington, M.W.: The plasma tyrosine levels of premature babies. Arch. Dis. Childh. 39, 371, 1964

Medes, G.: New error of tyrosine metabolism: tyrosinosis. Intermediary metabolism of tyrosine and phenylalanine. Biochem. J. 26, 917, 1932

Menkes, H.J. und Jervis, G.A.: A developmental retardation associated with an abnormality in tyrosine metabolism. Pediatrics 28, 399, 1961

Mitoma, C.: Studies on partially purified phenylalanine hydroxylase. Arch. Biochem. Biophys.: 60, 476, 1956

Mitoma, C., Auld, R.M. und Udenfriend, S.: On the nature of the enzymatic defect in phenylpyruvic oligophenia. Proc. Soc. Exptl. Biol. 94, 634, 1957

Morris, J.E., Harpur, E. und Goldbloom, A.J.: The metabolism of L-tyrosine in infantile scurvy. J. Clin. Invest. 29, 325, 1950

Nemeth, V.A.: Mechanisms controlling changes in tryptophan peroxidase activity in developing mammalian liver. J. Biol. Chem. 234,462, 1959

Nemeth, A.M. und de la Haba, G.: The effect of puromycin on the developmental and adaptive formation of tryptophan pyrrolase. J. Biol. Chem. 237, 1190, 1962

Nemeth, A.M. und Nachmias, V.T.: Changes in tryptophan peroxidase activity in developing liver. Science 128, 3331, 1085, 1958

Neumann, U. und Bremer, in Vorbereitung

Nitowsky, H.M., Govan, C.D. und Gordan, H.H.: Effect of hemopoetic and other agents on the hydroxyphenyluria of premature infants. Amer. J. Dis. Child. 85, 462, 1953

Nobécourt, P., Cathala, J., Briskas, S.B. und Morel, M.: Grand rachitisme hypotrophique et ostéomalacique avec hépatosplenomégalie, glykosurie, albuminurie, hypophosphataemie et acidose. Arch. Med. Enf. 41, 204, 1938

Norton, P.M., Pratt, E.L. und Hasselmeyer, G.: Urinary amino acid excretion by premature infanty. Amer.J.Dis.Child. 88, 659, 1954

Painter, H.A. und Zilva, S.S.: The influence of L-ascorbic acid on rupture of benzene ring of L-tyrosine consumed in high doses by guinea pigs. Biochem. J. 41, 511, 1947

Reem, G.H. und Kretchmer, N.: Development of phenylalanine hydroxylase in the liver of the rat. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 96, 458, 1957

Rienits, K.G.: Metabolism of L-ascorbic acid and L-tyrosine in guinea pig liver. J. Biol. Chem. 182, 11, 1950

Rodney, G., Swendsheid, M. und Swanson, A.L.: The role of pteroylglutamic acid in tyrosine oxidation by rat liver tissue. J. Biol. Chem. 179, 19, 1949

Rodney, G., Swendsheid, M.E. und Swanson, A.L.: Tyrosine oxidation by livers from rats with a sulphasuxidine-induced pteroylglutamic acid deficiency. J. Biol. Chem. 168, 395, 1947.

Rogers, W.F. und Gardener, F.H.: Tyrosine metabolism in human scurvy, J. Lab. Clin. Med. 34, 1491, 1949

Royer, P., Bernard, R., Boissiee, H. und Roussel, A.: Cirrhose hépatique avec rachitisme secondaire et tyrosinurie. Pédiatrie 16, 510, 1961, cit. bei Gentz

Sakai, K. und Kitagawa, T.: An atypical case of tyrosinosis. I. Clinical and laboratory findings. Jikeikai Med. J. 2, 1, 1957

Sakai, K. und Kitagawa, T.: An atypical case of tyrosinosis. II. A research on the metabolic block. Jikeikai Med. J. 2, 11, 1957

Sakai, K., Kitagawa, T. und Yoshioka, K.: An atypical case of tyrosinosis. III. The outcome of the patient. Pathological and biochemical observations on the organic tissues. Jikeikai Med. J. 6, 15, 1959

Salmon, R.J. und May, C.D.: Metabolism of tyrosine in experimental megaloblastic anemia and in scurvy in the monkey. J. Lab. Clin. Med. 36, 591, 1950

Salmon, R.J. und May, C.D.: The effect of folinic acid (citrovorum factor) and of cortisone on the metabolism of tyrosine in the scorbutic monkey. Arch. Biochem. Biophys. 32, 220, 1951

Schwartz, H.G., Mulligan, P.B., Reisner, S.H., Wybregt, S.H. und Cornblath, M.S.: Transient intolerance to exogenous Fructose in the newborn. J. Clin. Invest. 43, 333, 1964

Schweizer, J.: Studies on the effect of L-tyrosine on the white rat. J. Physiol. 106, 167, 1947

Sealock, R.R., Goodland, R.L., Summerwell, W.N. und Brierley, J.M.: The role of ascorbic acid in the oxidation of L-tyrosine by guinea pig liver extracts. J. Biol. Chem. 196, 761, 1952

Sealock, R.R., Perkinson, J.E. Jr. und Basinski, D.H.: Further analysis of the role of ascorbic acid in phenylalanine and tyrosine metabolism. J. Biol. Chem. 140, 153, 1941

Sealock, R.R. und Silberstein, H.E.: The excretion of homogentisic acid and other tyrosine metabolites by the vitamin C-deficient guinea pig. J. Biol. Chem. 135, 251, 1940

Sealock, R.R. und Silberstein, H.E.: The control of experimental alcaptonuria by means of vitamin C. Science 90, 511, 1939

Sereni, F., Kenney, F.T. und Kretchmer, N.: Factors influencing the development of tyrosine-α-ketoglutarate transaminase activity in rat liver. J. Biol. Chem. 234, 609, 1959

Shambaugh, N.F.: Das Verhalten von Phenylalanin und Tyrosin unter dem Einfluß der Purindiurese. Biochem.Z. 187, 437, 1927

Shambaugh, N.F. und Curtis, G.M.: Beobachtungen über die Folgen der intraperitonealen Zufuhr von Phenylalanin und Tyrosin bei Kaninchen mit entnervten Nieren. Biochem. Z. 187, 437, 1927

Shambaugh, N.F., Doty, I.D. und Sturgis, C.C.: Comparison between the toxity of cystine, tyrosine and phenylalanine. Am.J. Physiol. 90, 514, 1929

Steinebrei, H.: Ausmaß der Vitamin C-Sättigung beim Frühgeborenen. Klin. Wschr. 18, 489, 1939

Stowers, J.M. und Dent, C.E.: Studies on the mechanism of the Fanconi syndrome. Quart. J. Med. 16, 275, 1947, cit. bei Gentz

Taniguchi, K. und Gjessing, L.R.: Studies on tyrosinosis. 2. Activity of the paraphenylpyruvate oxidase and homogentisic acid oxidase. Brit. Med. J. 1, 968, 1965

Taniguchi, K., Kappe, T. und Armstrong, M.D.: Further studies on phenylalanine-pyruvate oxidase. Occurence of side chain rearrangement and comparison with p-hydroxyphenylpyruvate oxidase. J. Biol. Chem. 239, 3389, 1964

Toverud, K.U.: The vitamin C content of the liver of newborn infants. Arch. Dis. Childh. 10, 313, 1935

Udenfriend, S. in "Methods in Enzymology" vol. III S. 611, 1957, Hrsg. Colwick, S.P. und Kaplan, N.O.

Wallace, H.W., Moldave, K. und Meister, A.: Studies on the conversion of phenylalanine to tyrosine in phenylpyruvic oligophrenia. Proc. Soc. Exptl. Biol. 94, 632, 1957

Williams, J.N. Jr. und Sreenivasan, A.: The stability and activation of the liver tyrosine oxidase system. J. Biol. Chem. 203, 613, 1953

Woodruff, C.W.: Tyrosine metabolism in infantile scurvy. J. Lab. Clin. Med. 36, 640, 1950

Woodruff, C.W., Cherrington, M.E., Stockell, A.K. und Darby, W.J.: The effect of pteroylglutamic acid and related compounds upon tyrosine metabolism in the scorbutic guinea pig. J. Biol. Chem. 178, 861, 1949

Woodruff, C.W. und Darby, W.J.: An in vivo effect of pteroylglutamic acid upon tyrosine metabolism in the scorbutic guinea pig. J. Biol. Chem. 172, 851, 1948

Woolf, L.J. und Edmunds, M.E.: The metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants; the effect of large doses. Biochem. J. 47, 630, 1950

Zannoni, V.G.: The tyrosine oxidation system of liver. V The abilities of various quinones to reactivate inhibited p-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase. J. Biol. Chem. 237, 1172, 1962

Zannoni, V.G. und La Du, B.N.: The tyrosine oxidation system of liver. IV Studies on the inhibition of p-hydroxyphenyl-pyruvic acid oxidase by excess substrate. J. Biol. Chem 234, 2925, 1959

Zannoni, V.G. und La Du, B.N.,I: Studies on the defect in tyrosine metabolism in scorbutic ginea pigs. J. Biol. Chem. 235, 165, 1960

Zannoni, V.G. und La Du, B.N., II: Tyrosyluria resulting from inhibition of p-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase in vitamin C-deficient guinea pigs. J. Biol. Chem. 235, 2667, 1960

Zannoni, V.G., Jacoby, G.A., Malavista, S.E. und La Du, B.N.: The effect of folic acid on tyrosine metabolism in guinea pigs. J. Biol. Chem. 237, 3506, 1962

Lebenslauf

Am 11. November 1938 wurde ich, Ursula Hönscher, als das erste von den fünf Kindern des Arztes Dr. med. Hans Hönscher und seiner Ehefrau Elisabeth geborene Schostok in Glatz/Schlesien geboren. Nach dem Grundschulbesuch in Dietges und Oberschulbesuch in Fulda und Lüneburg legte ich im Februar 1958 an der Wilhelm-Raabe-Schule zu Lüneburg meine Reifeprüfung ab. Mein Studium begann ich in Hamburg, zunächst Rechtswissenschaft, dann Medizin. Im Sommer 1958 bestand ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach einem weiteren Semester in Hamburg blieb ich bis zur Naturwissenschaftlichen Prüfung im Frühjahr 1961 in Tübingen. Mein klinisches Studium erfolgte ein Semester an der Universität Freiburg, drei Semester an der Universität Wien und drei Semester an der Universität Tübingen. Am 16. Dezember 1964 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen in Tübingen ab. Anschließend arbeitete ich in der Universitäts-Kinderklinik an meiner Doktorarbeit.